Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr.med. K. Kochsiek

Korrelation des Bilirubin- und des Eisenwertes bei verschiedenen Erkrankungen

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
PAUL HUNDERTMARK
aus Köln

Würzburg, den 8. Juni 1982

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr.med. K. Kochsiek

Korrelation des Bilirubin- und des Eisenwertes bei verschiedenen Erkrankungen

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
PAUL HUNDERTMARK
aus Köln

Würzburg, den 8. Juni 1982

Referent:	Professor Dr.med. L. Maiwald
Korreferent:	Professor Dr.med. K. Kochsiek
Dekan:	Professor Dr.med. K.A. Buhse

Tag der mündlichen Prüfung: 21.7.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meinen Eltern

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. Einleitung

II. Allgemeiner Teil

A. Bekannte Tatsachen oder Zusammenhänge zwischen Bilirubin- und Eisenstoffwechsel

B. Enterohepatischer Bilirubin-Kreislauf und Eisenresorption

C. Zeitliche Beziehung zwischen Blutbildung (Blutbild) und Serumeisenspiegel ohne und in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen

III. Fragestellung

IV. Patientengut, Untersuchungsverfahren, Art der Auswertung

V. Ergebnisse

A. An Gruppenuntersuchungen

B. An Einzeluntersuchungen

C. Aufgrund der Krankheitsbilder

D. Zusammenfassung der Ergebnisse

VI. Diskussion

A. Diskussion der Methode

B. Diskussion der Ergebnisse

C. Einordnung der Ergebnisse für die praktische Nutzanwendung

VII. Allgemeine Zusammenfassung

VIII. Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0084

I. Einleitung

Eine lange andauernde Senkung des Serumeisenspiegels soll Rückwirkungen auf die Bilirubinbildung und Bilirubinserumkonzentration haben. In der vorliegenden Untersuchung wird überprüft, ob bei Schwankungen des Serumeisenspiegels Bilirubin- oder Blutbildveränderungen früher, gleichzeitig oder später mit dem Serumeisenwert bestehen. Insbesondere wird die Richtigkeit und diagnostische Wertigkeit der oben gemachten Aussage überprüft.

II. Allgemeiner Teil

Die Zusammenhänge zwischen Bilirubin- und Eisenstoffwechsel können aus einem Vergleich der Umsetzungen im Organismus abgeleitet werden.

A. Eisenstoffwechsel

Eisen - mit dem chemischen Zeichen Fe versehen - ist das vierthäufigste aller Elemente und das am häufigsten vorkommende Übergangsmetall auf der Erdoberfläche und in lebenden Organismen. Eisen weist die Besonderheit auf, daß es - neben der Eigenschaft der Metallionen, mit Anionen reagieren zu können - auch mit neutralen Molekülen, wie z.B. dem Sauerstoff, reagiert. Aus diesem Grund ist Eisen Bestandteil des Hämoglobins, das ja bekanntlich für den Sauerstofftransport im Blut verantwortlich ist (31). Das Gesamtkörpereisen beträgt beim gesunden Menschen rund 3 - 5 g bzw. 45 - 60 mg pro kg Körpergewicht (8, 16, 19). Es ist, wie die nachfolgende Tabelle zeigt, auf verschiedene Fraktionen verteilt.

Männer (70 kg)			Fe-haltige Fraktionen	menstruierende Frauen (60kg)		
mg/kg	mg	% d.Pools		mg/kg	mg	% d.Pools
39,5	2766	66	Hämoglobin-Fe (15gHb/100ml)	36,4	2183	62
2,69	188	4,5	Myoglobin-Fe (2mg Mb/g Muskel)	2,61	157	4,5
0,11	8	0,19	Cytochrome, Katalasen Peroxidasen	0,11	7	0,2
6,0	420	10	Nicht-Häm-Enzym-Fe	6	360	10
0,10	7	0,17	Transport-Fe (Transferrin)	0,083	5	0,14
11,4	800	19	Depot-Fe (Ferritin)	13,3	800	23
59,8	4189	100	Gesamtkörper-Fe-Pool	58,5	3513	100

Etwas mehr als 60% des Eisens sind im Hämoglobin gebunden. Im Blutplasma findet der Transport an einem bestimmten Trägerprotein - dem Transferrin - statt (8, 16, 19). In den Geweben finden wir das Eisen mit den Proteinen Ferritin und Hämosiderin in der Form von Speichereisen vor. Die Resorption ist ein sehr komplizierter Vorgang und noch nicht ganz aufgeklärt. Sie findet hauptsächlich im Magen und im Duodenum - wegen seiner großen Resorptionsfläche - statt. Das mit der Nahrung zugeführte Eisen wird bis zu einem Prozentsatz von 10 resorbiert; mit der Höhe des Eisenbedarfs kann dieser Prozentsatz bis zu 40 gesteigert werden.

Nach der Hypothese von Hahn (28, 29) und Granick (25, 26) galt der Mechanismus der Eisenresorption lange Zeit als gesichert. Nach dieser Mukosablock-Theorie regen die zweiwertigen Eisenionen, die aus dem Darmlumen in die Mukosazellen treten, die Bildung eines Trägerproteins - des Apoferritins - an. Es handelt sich hier um ein Protein, das aus 20, nach neueren Untersuchungen auch aus 24 Untereinheiten besteht und bis zu 5000 Atome Eisen binden kann. Das Redoxpotential an der lumenwärts liegenden Zellmembran oxidiert das zweiwertige Eisen zu dreiwertigem, das wiederum mit dem Trägerprotein Apoferritin das Ferritin bildet.

Aus der kapillarnahen Membran wird unter dem Einfluß eines reduzierenden Redoxsystems wieder ein Eisenion als zweiwertiges Eisen abgegeben, das ins Blutplasma abdiffundiert und dort nach erfolgter Oxidation an das Trägerprotein Transferrin gebunden wird. Durch die Verfügbarkeit von Apoferritin soll dieser Resorptionsvorgang reguliert werden. In einer Art pull-and-push-Reaktion soll die Resorption solange unterbleiben, wie das an das Apoferritin gebundene Eisen noch nicht ins Blutplasma abdiffundiert ist. Um jetzt aber die erhöhte Eisenresorption bei vermehrtem Bedarf des Organismus zu erklären, muß noch ein zusätzlicher Mechanismus herangezogen werden. Dieser soll in einem direkten Durchtritt der Eisenionen durch die Zelle bestehen.

Nach Untersuchungen von Wöhler, Heilmeyer, Emrich und Kang (88) sowie Heilmeyer, Keiderling und Wöhler (33) ergab sich eine andere Deutung über die Rolle des Ferritins bei der Eisenresorption aus dem Gastro-Intestinaltrakt. Es konnte gezeigt werden, daß physiologischerweise eine Vermehrung des Ferritins in der Mukosazelle gleichbedeutend mit einer vermehrten Eisenaufnahme des Organismus ist. So wurde die frühere Mukosablock-Theorie verlassen. Heute stehen sich mehrere Hypothesen gegenüber, wonach die Eisenabsorption wie folgt gesteuert wird (15):

1. Durch den Eisengehalt der Darmmukosazelle (modifizierte Mukosablock-Theorie)
2. Durch die Zahl der mit zwei Eisenatomen beladenen Transferrinmoleküle und die unterschiedlichen Eigenschaften der beiden Transferrinbindungsstellen (Ergänzung zur ersten Theorie)
3. Durch ein Eisen-Transfersystem in der Darmmukosazelle mit begrenzter Aufnahmekapazität (20)
4. Durch humorale Faktoren

5. Durch den Eisenaustausch zwischen Plasma und Gewebe unter Beteiligung des zirkulierenden Transferrins (13).

Nach Untersuchungen von Moore und Brown (57) läuft die Eisenresorption wohl in zwei Schritten ab. Bei der Aufnahme des Eisens aus dem Darmlumen in die Mukosazelle handelt es sich wahrscheinlich um einen energieunabhängigen Vorgang, an den sich der Übertritt von der Mukosazelle ins Blutplasma direkt anschließt. Hierbei steht noch nicht sicher fest, ob das Eisen als Ion oder als niedermolekulares Chelat vorliegt. Bei dem raschen intrazellulären Transport liegt das Eisen wohl nicht proteingebunden vor, sondern an niedermolekulare Verbindungen gekoppelt. Nicht sofort ins Blutplasma übergetretenes Eisen wird in der Mukosazelle an Apoferritin gebunden. Wird das Ferritineisen während der zwei-bis dreitägigen Lebensdauer der Epithelzellen nicht benötigt, so geht dem Organismus das Eisen zusammen mit der Zelle durch Desquamation an der Zottenkuppe verloren.

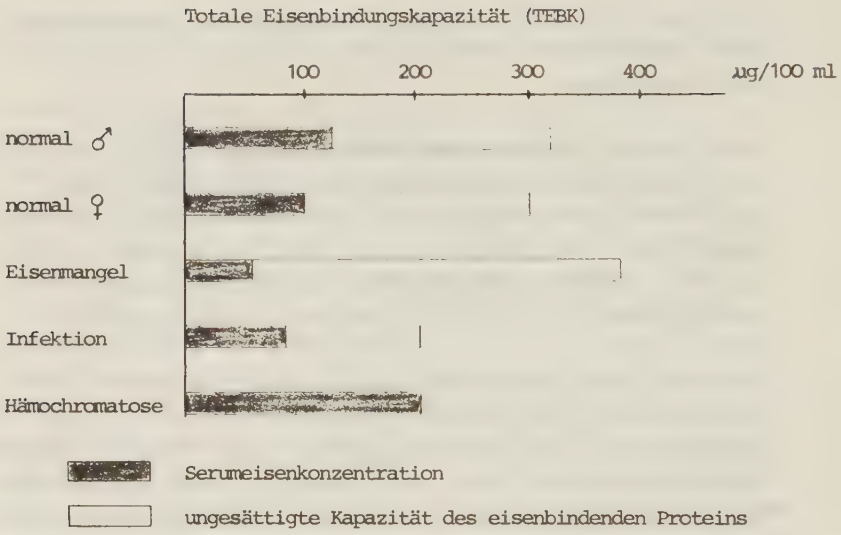
Wie man hier sieht, steht das Ferritin außerhalb des normalen Transportweges und stellt somit lediglich eine Depotform dar, die bei jeweiligem Bedarf mobilisiert werden kann. Bei rascher Eisenresorption infolge akuten Eisenmangels kann kein Ferritin in der Epithelzelle nachgewiesen werden.

Der überwiegende Teil des Nahrungseisens liegt als dreiwertiges Eisen vor, als Eisenhydroxid oder als dreiwertige organische Eisenverbindung. Im sauren Magensaft werden diese Verbindungen in freie Eisenionen und lockergebundenes organisches Eisen gespalten. Für die Aufspaltung sind nicht nur die Magensalzsäure, sondern auch organische Säuren verantwortlich, die in Nahrungsmitteln und Verdauungssäften vorkommen. Sulfhydrylgruppen-enthaltende Aminosäuren oder Ascorbinsäure wandeln dreiwertiges Eisen in zweiwertiges um.

In dieser Form ist es besser löslich und gut resorbierbar. Eine phosphatreiche Kost, Phytate und Oxalate hemmen die Eisenresorption.

Im Blutplasma wird das freigesetzte Eisen nach Oxidation zu dreiwertigem Eisen an Transferrin aufgenommen, dem verantwortlichen Trägerprotein. Diese Oxidation wird katalysiert durch das kupferhaltige Enzym Ferrioxydase I, besser bekannt auch als Caeruloplasmin. Ein weiteres Enzym, die Ferrioxydase II, katalysiert ebenfalls diese Reaktion.

Der Gehalt des proteingebundenen Eisens im Serum beträgt beim Mann 80 - 180 µg/100 ml, bei der Frau 70 - 150 µg/100 ml. Die Gesamteisenkonzentration beträgt etwa 3 - 4 mg. Die Serumeisenkonzentration unterliegt tageszeitlichen Schwankungen. Morgens liegen die Werte am höchsten, abends am niedrigsten. Die totale Eisenbindungskapazität - das ist die Gesamtmenge an Eisen, die an Transferrin gebunden werden kann - ist bei beiden Geschlechtern gleich. Sie beträgt 280 - 400 µg Eisen pro 100 ml. Transferrin ist nur zu 30 - 40% mit Eisen beladen. Die sogenannte ungesättigte oder latente Eisenbindungskapazität - das ist das freie Transferrin - beträgt somit 60 - 70% und wird als Reserve für weitere zu befördernde Eisenatome herangezogen. Bei zahlreichen Erkrankungen können sich die totale und latente Eisenbindungskapazität sowie das Serumeisen in charakteristischer Weise verändern.



Wie man hier auf diesem Schema sieht, ist beim Eisenmangel die Zunahme der totalen Eisenbindungskapazität zu verzeichnen. Bei akuten und chronischen Entzündungen, bei Infektionen oder auch bei Unterernährung sinkt die totale Eisenbindungskapazität mit gleichzeitiger Erniedrigung der Serumeisenkonzentration. Bei Krankheitsbildern, die mit erhöhten Gewebseisenspiegeln einhergehen, wie die Hämochromatose, kommen niedrige Transferrinkonzentrationen vor.

Rund 70 - 90% des an Transferrin gebundenen Eisens werden im Knochenmark für die Hämoglobinbiosynthese verbraucht, der Rest wird für die Biosynthese von Enzymen und Coenzymen benötigt oder aber wird gespeichert. Speicherprotein ist das Ferritin und - wenn dieser Speicher gefüllt ist - das Hämosiderin. Diese Proteine finden wir vor allem in den Zellen des Leberparenchyms und in den reticuloendothelialen Zellen von Knochenmark, Milz und Leber.

Bei Blutverlusten und erhöhter Erythrozytenneubildung kann aus diesen Depots leicht Eisen abgegeben werden. Bei gesunden Menschen beträgt das gespeicherte Eisen etwa 1,5 g.

Eine Besonderheit des Eisenstoffwechsels ist die Unfähigkeit des Körpers, größere Mengen an Eisen auszuscheiden. Der Mann und die Frau nach der Menopause scheiden pro Tag etwa 0,5 - 1 mg aus. Die Bilanz zwischen Resorption und Ausscheidung ist somit ausgeglichen. Größere Eisenverluste treten nur bei Blutungen durch die somit entstandenen Hämoglobinverluste auf. Bedeutungsvoll ist auch der bei Schwangerschaften eingetretene Eisenverlust, der etwa 300 mg beträgt.

Eisen gehört zu den wenigen Elementen, die nur in geringen Konzentrationen vom Körper ausgeschieden werden; daher wird resorbiertes Eisen sehr lange festgehalten. Um die Bilanz aufrechtzuerhalten, muß der Organismus nur 1 mg Eisen aufnehmen. Die Drehscheibe des Eisenstoffwechsels stellt das Plasma Eisen dar. Es beträgt 4 mg. Hierüber sind Resorption und Elimination mit dem inneren Eisenstoffwechsel verbunden. Der tägliche Umsatz beträgt insgesamt 25 mg.

Wenn man berücksichtigt, daß der tägliche Eisenverlust bei gesunden Männern 0,5 - 1 mg beträgt, sollte der tägliche Eisenbedarf dieselbe Menge betragen, um zu einer ausgeglichenen Bilanz zu gelangen. Bei menstruierenden und schwangeren Frauen sowie im Wachstum erhöht sich dieser Wert. Da das Eisen der meisten Nahrungsmittel nur zu 5 - 10% resorbiert wird, beträgt die zugeführte Menge etwa das Zehnfache. Fleisch ist der beste Eisenlieferant.

Täglicher Eisenbedarf und notwendige Eisenzufuhr für verschiedene Altersgruppen:

	täglicher Eisenbedarf (mg)	notwendige tägliche Eisenzufuhr bei einer Resorption von 10% (mg)
Männer	0,5 - 1,0	5 - 10
menstruierende Frauen	0,7 - 2,0	7 - 20
schwangere Frauen	2,0 - 4,0	20 - 40
Jugendliche	1,2 - 2,5	15 - 25
Kinder	0,2 - 1,0	2 - 10
Kleinkinder	0,5 - 1,5	5 - 15

Hämoglobinstoffwechsel und Bilirubinbildung

Die Annahme, daß der Gallefarbstoff Bilirubin vom Blutfarbstoff abzuleiten ist, ist wohl Jahrhunderte alt. Der erste indirekte Beweis wurde 1847 von Virchow vorgetragen. Ihm gelang es, Hämatoidinkristalle zu isolieren (83). Dieses Hämatoidin wurde später als Bilirubin identifiziert (18). Whipple (87), Aschoff (2), Rich (65) konnten in den nächsten Jahrzehnten sicher nachweisen, daß Bilirubin ein Abbauprodukt des Hämoglobin ist, daß die Umwandlung im menschlichen Körper wohl quantitativ verläuft und daß der Umbau nicht nur in der Leber, sondern auch in anderen Organen - speziell der Milz - abläuft.

Fischer und Mitarbeiter (17) erbrachten in den dreißiger Jahren den chemischen Nachweis dieses Zusammenhanges. Sie klärten die Struktur des Häms und des Bilirubins auf und zeigten die analoge Konfiguration des Häms und des in der Galle ausgeschiedenen Bilirubin IXa.

Obwohl nun Kenntnis herrschte von Substrat und Produkt, blieben der biochemische Mechanismus und die damit einhergehenden Schritte des Abbaus im menschlichen Organismus lange Zeit unbekannt. Zunächst glaubte man, wie von Lemberg (52, 53) vorgeschlagen, an eine nicht-enzymatische, gekoppelte Oxidoreduktion. Hierbei erwies es sich jedoch als unmöglich, die Intermediärprodukte Choleglobin und Verdohämoglobin unter physiologischen Verhältnissen nachweisen zu können und ihre Stellung als Intermediärprodukte ohne jeden Zweifel zu postulieren.

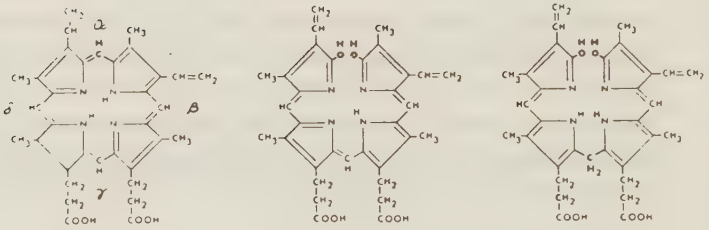
Da aber bei dieser chemischen, nicht-enzymatischen Umwandlung von Häm zu Gallenpigmenten die Bildung eines Gemisches von Bilirubinisomeren nachgewiesen werden konnte (62), lag der Schluß nahe, daß bei dieser chemischen Reaktion eine unspezifische Öffnung des Ferroprotopophyrin-Ringes an verschiedenen Methinbrücken erfolgt.

Da Fischer (17) eindeutig belegt hatte, daß das in der Galle auftretende Bilirubin nur in der α-Konfiguration vorliegt, konnte der von Lemberg (52, 53) gemachte Umwandlungsmechanismus für physiologische Verhältnisse nicht in Betracht kommen. Auch der von Nakajima (59, 60) verbreitete Häm α-Methenyloxygenase-Mechanismus konnte ausgeschlossen werden.

In den letzten Jahren wurde von Tenhunen und Mitarbeitern ein mikrosomales Enzymsystem beschrieben, welches die Umwandlung von Häm zu Bilirubin IXα spezifische katalysiert (77, 78). Da das Enzymsystem die Eigenschaften einer Mischoxydase besitzt (76), wurde es als mikrosomale Hämoxygenase bezeichnet. Es konnte in mehreren Geweben nachgewiesen werden (79), wird durch das Substrat Häm stimuliert (79) und erfordert molekularen Sauerstoff und NADPH (76).

Chemische und physiologische Eigenschaften

Bilirubin besteht aus vier Pyrrolringen, die durch drei Kohlenstoffbrücken verbunden sind.



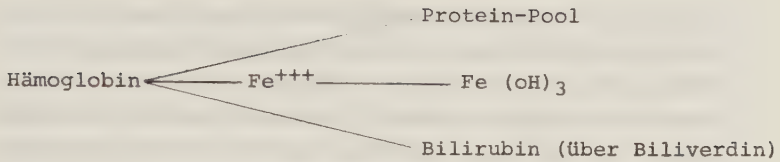
Protoporphyrin IX Biliverdin IX α Bilirubin IX α

In der Strukturähnlichkeit mit dem Protoporphyrin IX und dessen Farbkomplex Häm läßt sich folgern, daß das lineare Tetrapyrrol Bilirubin aus dem Ringtetrapyrrol Protoporphyrin IX durch Spaltung an der α-Methinbrücke entsteht, daher stammt auch der Name Bilirubin IXα.

Fischer (17) hatte aufgezeigt, daß sehr wahrscheinlich das unter biologischen Bedingungen gebildete Bilirubin die IXα-Struktur ausschließlich besitzt.

Mc Donagh und Assisi (55) und später Jansen (41) haben nachgewiesen, daß das Bilirubin gewöhnlich ein Gemisch von Isomeren aus Bilirubin IIIα, IXα und XIIIα ist.

Die nächste Abbildung zeigt grob vereinfacht den Weg von Hämoglobin zu Bilirubin.



Das Globin wird abgespalten und geht in den Protein-Pool. Das Eisen, das zur Bildung neuer Erythrozyten gebraucht wird, bleibt im Organismus erhalten und Bilirubin, das keine weitere Funktion mehr hat, kann ausgeschieden werden (42). Bilirubin ist in einer Reihe von organischen Flüssigkeiten und Lipiden leicht löslich, gering jedoch nur in wäßrigen Lösungen im physiologischen pH-Bereich. Bedingt durch diese Löslichkeitseigenschaften kann das Pigment frei durch die lipidhaltigen Zellmembranen hindurchdiffundieren.

Diamond und Schmid (14) konnten zeigen, daß im Zellinneren das Bilirubin mit einer Vielzahl von vitalen Stoffwechselvorgängen interferiert; diese Zellschädigung mag wohl die Ursache für die Enzephalopathie der Neugeborenen im Falle schwerer unkonjugierter Hyperbilirubinämien sein. Die Bindung von Bilirubin an Proteine, speziell an Albumin (61) und Konjugaten mit polaren organischen Substanzen, hier im wesentlichen Glucuronsäure (1, 74), aber auch mit anderen polaren Kohlehydraten (43) erhöht die Wasserlöslichkeit und verhindert somit die intrazelluläre Anhäufung des Pigments. Dieser physiologische Entgiftungsmechanismus ist wohl parallel zur Entwicklung des tierischen Lebens vom Wasser auf das Land gelaufen.

Nach Brodie und Reid (6) besitzen z.B. im Wasser lebende Wirbeltiere keinen funktionstüchtigen Konjugationsapparat.

Hier wird offensichtlich Bilirubin durch direkte Diffusion durch die lipidhaltigen Oberflächen der Kiemen und Haut elementiert. Bei der Entwicklung des Säugetieres scheint dieser Vorgang wiederholt zu werden: hier ersetzt die Plazenta die Kiemen als semipermeable Membran. Somit kann unkonjugiertes Bilirubin aus dem fetalen Kreislauf in den mütterlichen Organismus übertreten (73).

Quellen und Kinetik der Bilirubinbildung

Die prosthetische Hämgruppe des Hämoglobins ist die mit Abstand größte Bilirubinquelle beim Menschen. Die täglich gebildeten 250 - 360 mg Bilirubin stammen zu Dreiviertel aus der Blutmauserung. Nach ca. 120 Tagen Lebensdauer werden die Erythrozyten im retikuloendotelialen Gewebe der Milz, der Leber und des Knochenmarkes aus dem Kreislauf entfernt. Ihr Hämoglobin-Häm wird dann in situ zu Bilirubin aufgebaut (23). Im Vorliegen einer hämolytischen Anämie oder ineffektiver Erythropoiese kann die Bilirubinproduktion um ein Mehrfaches über die Norm ansteigen. Bei einer intravasalen Hämolyse wird das im Plasma in erhöhter Konzentration vorhandene Hämoglobin zusätzlich von den Epithelzellen der Nierentubuli (63) und den Parenchymzellen der Leber (3) übernommen, die nun das Hämoglobin-Häm zu Bilirubin abbauen.

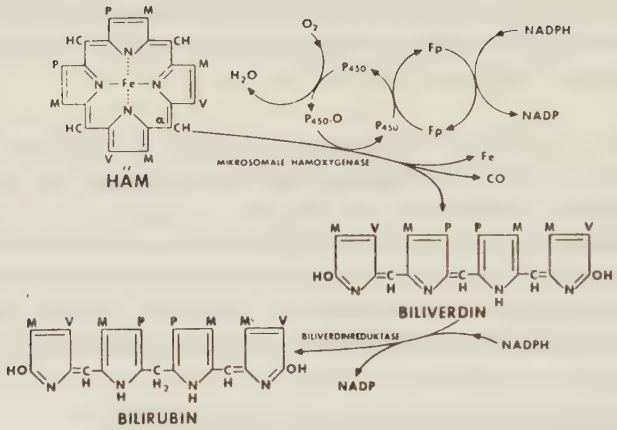
Virchow hatte schon gezeigt (83), daß Bilirubin auch in Blutextravasaten gebildet wird. Wir kennen alle die charakteristischen Farbveränderungen subkutaner Hämatome von blau-rot (Häm) zu blau-grün (Biliverdin) und schließlich zu gelb (Bilirubin. Diese Veränderungen leisten Gewebsmakrophagen, die in das Blutgerinsel eindringen, die extravasalen Erythrozyten phagozytieren und ihr Hämoglobin abbauen.

Neben dem wichtigen Substtrat Hämoglobin ist Bilirubin auch Endprodukt des Stoffwechsels anderer Hämoproteine wie des Myoglobins und einer Anzahl von Häm enthaltenden Enzymen wie Cytochromen, Peroxydasen und Katalasen. Der Anteil dieser Bilirubinbildung hängt von der zellulären Erneuerungsrate dieser Hämproteine ab und beträgt unter physiologischen Bedingungen rund ein Viertel der gesamten Bilirubinbildung (66).

Die wichtigsten Hämoproteine sind die Cytochrome P-450 und b_5. Sie katalysieren die Biotransformation vieler Hormone, Medikamente und Toxine. In sehr hoher Konzentration sind sie in der Leber vorhanden. Wegen ihrer nur wenige Tage betragenden Halbwertszeit erscheint das aus ihnen gebildete Bilirubin früher in der Galle als das aus dem langlebigeren Hämoglobin gebildete Bilirubin.

Enzymatischer Abbau von Häm zu Bilirubin

Wie die nachfolgende Abbildung zeigt, ist der enzymatische Abbau von Häm, sowohl des Hämoglobin als auch anderer Hämoproteine, ein komplexer Vorgang, der aus mindestens zwei aufeinanderfolgenden Schritten besteht.



Dieses Enzymsystem findet sich wahrscheinlich in den meisten Zellen. Seine höchste Enzymaktivität tritt jedoch in den Geweben auf, in denen normalerweise Erythrozyten abgebaut werden, vor allem in Milz, Leber und Knochenmark (79). Nieren, Gehirn und Makrophagen weisen unter normalen Bedingungen nur eine geringe Enzymaktivität auf.

Von Bedeutung ist, daß das Substrat Häm das Enzymsystem stimuliert. So kann der menschliche Körper im Falle hämolytischer oder hämorrhagischer Zustände auch größere Mengen an Hämoglobin abbauen.

B. Enterohepatischer Kreislauf des Bilirubin

Das in der Milz und Knochenmark entstandene Bilirubin wird an Albumin gebunden, dort wird der größte Teil mit UDP-Glucuronsäure zum Diglucuronid umgewandelt und über die Galle ausgeschieden.

Im Darm, besonders im Dickdarm, wird Bilirubin weiter umgebaut. Hier wird Bilirubin unter Einwirkung der dort lebenden anaeroben Bakterien nach vorheriger Abspaltung der Glucuronsäure bis zum L-Stercobilinogen schrittweise reduziert. Durch Oxidation entsteht dann L-Stercobilin. Die verschiedenen Abbauprodukte werden zum Teil im Darm wieder reabsorbiert und über die Pfortader der Leber zugeführt, wo sie erneut ausgeschieden werden (enterohepatischer Kreislauf) (31).

C. Zeitliche Beziehungen zwischen Blutbildung und Serumeisenspiegel, ohne und in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen

Bei infektiösen Erkrankungen stellt die Abnahme der Serumeisenkonzentration die markanteste Veränderung des Eisenstoffwechsels dar (5, 7, 10, 21, 24, 32, 35, 36, 39, 54, 80, 81, 82, 86). Bei einigen Infektionskrankheiten kann man sie schon während der Inkubationszeit nachweisen (67). Als Beispiel sei die Masernerkrankung genannt.

Bei schweren allergischen Prozessen (67), nach Aufnahme von artfremden Eiweiß (68, 84) und von Bakterienstoffen (32, 35, 46, 47, 54) als auch nach Anwendung von heißen Bädern und Packungen (22, 72) wird ebenfalls eine Verminderung des Serumeisens festgestellt. Im Tierexperiment wird die Erniedrigung des Eisenspiegels durch Bakterienstoffe, Toxine und körpereigene Eiweißzerfallprodukte

(32, 44, 46, 47) sowie durch Streßeinwirkung, ACTH und Cortison (4, 9, 70) induziert.

Maligne Erkrankungen zeigen ebenso eine Serumeisenverminderung auf (32, 35, 45).

Unter dem Einfluß von infektiösen Prozessen nimmt auch die Konzentration des Transferrin, dem Trägerprotein (27, 49, 50, 51, 64) ab. Bei malignen Erkrankungen (37, 49) und Leukämien (47, 58, 64) findet man die gleiche Konzentrationsminderung des Transferrins. Diese Serumkonzentrationsveränderungen bleiben während der Dauer des Infektes und der allgemeinen Entzündungsreaktionen erhalten. Sie lassen sich nicht beeinflussen, sei es durch perorale oder parenterale Eisengabe (35, 75), sei es durch intravenöse $beta_1$-Glubolin-Infusionen (11, 12). Nach Abklingen des Infektes und der allgemeinen Entzündungsreaktionen kann man eine spontane Normalisierung der Serumeisenwerte erkennen, sofern nicht ein echter Eisenmangelzustand vorliegt.

Dieser Vorgang der infektiösen Serumeisenminderung wurde als unspezifische Abwehrreaktion gedeutet, die vor der Bildung der spezifischen Abwehrkörper einsetzt und nach Erreichen eines ausreichenden Antikörpertiters wieder verschwindet (32). Die Eisenverteilungsstörungen sind aber nicht der einzige Grund für die Veränderungen des roten Blutbildes. Bei infektiösen Prozessen kommt es - wie Untersuchungen ergeben haben (35, 71, 80) - zu einer Steigerung des Erythrozytenumsatzes. Aufgrund dieser Befunde haben auch andere Autoren bei infektiösen (40, 46, 47, 56) und neoplastischen (38, 47) Prozessen verkürzte Lebenszeiten der Erythrozyten gefunden. Für die Veränderung in der Blutbahn ist die infektiöse und neoplastische Eisenstoffwechselsituation gekennzeichnet durch eine Verminderung, Abwanderungsbeschleunigung und Umsatzsteigerung

des Serumeisens sowie durch eine relative Verminderung des Eiseneinbaus in die roten Blutkörperchen. Die für den Neuaufbau des roten Blutfarbstoffes verbrauchte Eisenmenge ist beim Infekt nicht herabgesetzt, sondern erhöht, und zwar aufgrund der Steigerung des Plasmaeisenturnovers und der Beschleunigung des Erythrozytenumsatzes.

Die Verkürzung der Erythrozytenlebenszeit scheint ein wesentlicher Faktor für die Entwicklung der Infektanämie zu sein, die vor allem bei schweren chronischen Infekten hervortritt. Der Anstieg des Plasmaeisenturnovers wird nicht allein durch die Beschleunigung des Hämoglobineisenumsatzes bewirkt, sondern auch durch die Zunahme des Eisens im Abwehrzellsystem als auch durch erhöhte Resorptionsquoten exogenen Eisens aus dem Magen-Darm-Kanal.

Die Ansammlung von Eisen im aktivierten Abwehrzellsystem dient vor allem der Entgiftung von Bakterienstoffen und Toxinen, wie einige Studien aufgezeigt haben (32, 34, 85, 89).

Aus vielen Untersuchungen ist bekannt, daß die mittlere Lebensdauer normaler Erythrozyten etwa 100 Tage beträgt. Der Eisengehalt der Gesamterythrozyten beläuft sich auf etwa 2.500 mg. Hieraus ergibt sich ein täglicher Eisenverlust von 25 mg aus dem Erythrozyten-Eisenpool. Da das Erythrozyten-Eisen normalerweise konstant gehalten wird, muß die Forderung gelten, daß täglich 25 mg Hämoglobin-Eisen neu gebildet werden muß. Zu einer Störung der Erythropoese kann es bei verschiedenen Grundursachen kommen. Sie alle führen zu einer Störung des Regelkreises der Erythropoese und irgendwann zu einer Minderproduktion (Anämie).

Hierzu gehören einmal der Erythropoitinmangel, der bei Nierenerkrankungen im Vordergrund steht, und zum anderen

der Eisenmangel. Ein Versagen des Stammzellsystems kann ebenso zu Produktionsstörungen führen. Reifungsvorgänge im erythropoetischen Regelkreis können auch zu einer Anämie Anlaß geben. Selbst hämolytische Anämien können zu Regulationsstörungen führen, wenn durch die Produktion der Bedarf der Peripherie nicht mehr gedeckt werden kann.

Bei den anämischen Formen mit noch normalem Eisenspeicher ist noch eine ausgeglichene Bilirubinbildung zu erwarten. Eine eingeschränkte Bilirubinproduktion wird man aber bei den anämischen Krankheitsbildern erwarten dürfen, wo es bereits zu einem manifesten Eisenmangel gekommen ist.

Ursachen für den Eisenmangel sind:

1. nicht hämorrhagischer Eisenmangel
   Alimentär
   Maldigestion
   Malabsorption
   Schwangerschaftseisenmangel
2. chronischer hämorrhagischer Eisenmangel
   urogenital
   nasal
   gastrointestinal
   iatrogen

Bei den Eisenverwertungsstörungen kommt es auch zu anämischen Krankheitsbildern. Eisenverwertungsstörungen liegen vor, wenn das Speichereisen trotz Anämie nicht für die Hämoglobinsynthese genutzt werden kann. Es können hier Mischbilder aus Eisenmangel und Eisenüberladung entstehen. Bei der ideopatischen Lungensiderose, Hämoglobinurien und Hämosiderinurie infolge intravasculärer Hämolyse und Hyposiderämie bei Infekten und Gewebszerfall bei entzündlichen Reaktionen sowie Tumoren entsteht das Bild eines Eisenmangels.

Eine ineffektive Erythropoese, wie zum Beispiel bei der sideroblastischen Anämie, Thalassaemia major, megaloblastischer Anämie, dyserythropoetischer Anämie und bei den Präleukämien, führt zu einer Eisenüberladung.

III. Fragestellung

A. Bestehen Anhalte für eine häufigere Rückwirkung von Serumeisenspiegelschwankungen auf die Bilirubinkonzentration des Serums?

B. Sind Veränderungen des Blutbildes oder des Bilirubins früher festzustellen, wenn eine Reduktion des Eisenspiegels nachzuweisen ist?

C. Welche diagnostische Wertigkeit kann aus den Befunden abgeleitet werden?

IV. Patientengut, Untersuchungsverfahren, Art der Auswertung

Die Untersuchung wurde am Krankengut eines Kreiskrankenhauses durchgeführt. Es handelt sich hier um ein Krankenhaus der Grundversorgungsstufe. Ausgewertet wurden die Krankenblätter des Jahres 1979.

Als Kriterien galten folgende Serumparameter, die mit Testseren der Firma Boehringer bestimmt worden waren:

Bilirubin
Eisen
Albumin
sowie das Hämoglobin und die Erythrozytenzahl.

In die Auswertung einbezogen wurden alle Patienten mit einem grenzwertigen Serumbilirubinwert von 0,5 und darunter. Die anderen Parameter wurden zugeordnet.

Das Patientengut wurde aufgeteilt in insgesamt zwei Gruppen:

In die erste Gruppe wurden alle chronisch Kranken mit bekannter krankheitsbedingter Blutbildbelastung eingereiht, in die zweite Untersuchungsgruppe kamen alle anderen Patienten mit Krankheitsbildern ohne mögliche Blutbildbelastung.

V. Ergebnisse

Das untersuchte Gesamtkollektiv umfaßt 59 Patienten. Auf das männliche Kollektiv entfielen 19 Patienten mit einer Altersverteilung der Jahrgänge 1899 bis 1951, auf das weibliche 40 Patienten der Jahrgänge 1897 bis 1950.

A. männliches Kollektiv

a) chronisch Kranke mit krankheitsbedingter Blutbildbelastung; Patienten nach diagnostizierten Krankheiten geordnet und nach der Häufigkeit.

1. Lymphknotentuberkulose

Hier handelt es sich um einen achtzigjährigen Mann, der wegen einem uncharakteristischen Beschwerdebild zur stationären Aufnahme gelangte. In den Laboruntersuchungen

zeigte sich eine mäßige ausgeprägte Anämie mit Erniedrigung des Serumeisen- und Bilirubinspiegels. Die Albuminfraktion war deutlich erniedrigt. Nach der histologischen Bestätigung der Verdachtsdiagnose wurde der Patient zur speziellen Therapie in ein Fachkrankenhaus verlegt.

2. Maligne Erkrankungen

Bei einem Patienten handelte es sich um ein histologisch gesichertes primäres Lebercarcinom. Im Blutbild zeigte sich eine Anämie sowie eine Erniedrigung der Serumeisen- und Bilirubinwerte. Die Albuminfraktion war ebenfalls erniedrigt. Bei einem zweiten Patienten wurde ein Bronchialcarcinom mit Lebermetastasen diagnostiziert. Laborchemisch ergab sich eine mäßige Anämie. Der Serumeisenspiegel lag im Normbereich, der Serumbilirubin- und Albuminspiegel waren erniedrigt.

3. Chronische Lebererkrankungen

In dieser Gruppe kamen sechs Patienten zur Auswertung. Die Altersverteilung lag zwischen 47 und 31 Jahren. In einem Fall handelt es sich um eine histologisch gesicherte chronisch-persistierende Hepatitis mit ausgeprägter Anämie und Erniedrigung aller Serumparameter. Bei einem weiteren Patienten wurde eine alkoholinduzierte hämorrhagische Gastritis diagnostiziert. Da eine fragliche Leberzirrhose nicht weiter abgeklärt werden konnte, bleibt es offen, welcher Erkrankung die Blutbild- und Serumeisen- und Bilirubinveränderungen zuzuschreiben sind. Bei einem dritten Patienten lautete die Diagnose langandauernder alkoholtoxischer Leberschaden. Auch hier kam es zu den charakteristischen Veränderungen des Blutbildes und der Serumparameter. Bei drei weiteren Patienten mit chronischem Alkoholabusus kam es lediglich zu Veränderungen des Serumbilirubinspiegels ohne Hinweis für eine Anämie.

b) Krankheitsbilder ohne mögliche Blutbelastung

1. Eisenmangelanämie
Bei diesem 60jährigen Patienten, der zur Auswertung kam, handelt es sich außerdem um eine chronisch-atrophische Gastritis sowie um eine deutliche Adipositas permagna. Im Blutbild fand sich eine deutliche Anämie, alle überprüften Serumparameter waren erniedrigt. Bei Kontrollen nach Substitutionstherapie zeigten sich wieder normale Laborwerte.

2. Chronisches Lungenemphysem
Bei fünf Patienten trat das chronische Lungenemphysem als Nebenbefund auf. In zwei Fällen kam es nur zur isolierten Erniedrigung des Serumbilirubinspiegels. In den drei weiteren Fällen zeigte sich auch eine Erniedrigung des Serumeisenspiegels mit zum Teil ausgeprägter Anämie.

3. Andere verschiedene Erkrankungen
Arterielle Verschlußkrankheit, Viruspneumonie, Glomerulonephritis, periphere Fazialisparese. Hier wurden insgesamt vier Patienten untersucht. Es kam lediglich zu einer Erniedrigung des Serumbilirubinspiegels. Das periphere Blutbild war unauffällig.

B. Weibliches Kollektiv

a) chronisch Kranke mit krankheitsbedingter Blutbildbelastung

1. Chronische Lebererkrankungen
Eine 68jährige, deutlich vorgealterte Patientin kam wegen stenokardischen Beschwerden zur stationären Behandlung. Die chronische Lebererkrankung war anamnestisch bekannt und wurde histologisch als Leberzirrhose bestätigt. Im peripheren Blutbild zeigte sich eine beginnende Anämie.

Die Serumeisen- sowie Bilirubin- und Albuminspiegel waren erniedrigt.

2. Primär chronische Polyarthritis, chronische Polyarthrose

Eine 68jährige Patientin zeigte klinisch das Vollbild der primär chronischen Polyarthritis. Im peripheren Blutbild ließ sich eine deutliche Anämie feststellen. Die Serumspiegel von Eisen, Bilirubin und Albumin waren erniedrigt.

In den zwei Fällen der chronischen Polyarthrose zeigte sich in dem einen Fall nur eine Erniedrigung des Bilirubinspiegels. In dem zweiten Fall ließ sich auch eine Anämie im Blutbild feststellen. Der Serumeisenspiegel lag im Normbereich.

3. Chronische Nierenerkrankungen

Vier Patientinnen kamen zur Auswertung mit folgenden Diagnosen:
Chronische Niereninsuffizienz, chronische Pyelonephritis und chronischer Harnwegsinfekt.

Bei drei Patientinnen der beiden ersten Krankheitsbilder zeigte sich eine ausgeprägte Anämie mit erniedrigten Serumwerten von Eisen, Bilirubin und Albumin. Im Fall des chronischen Harnwegsinfektes zeigte sich lediglich eine Erniedrigung des Bilirubinspiegels.

4. Maligne Erkrankungen

Vier Patientinnen kamen mit folgenden Krankheitsbildern zur Auswertung:
Magencarcinom, Collumcarcinom und blutendes Harnblasencarcinom.

Bei zwei Patientinnen mit der Diagnose Magencarcinom wurde eine deutliche Anämie im peripheren Blutbild beobachtet. Der Serumbilirubin- und Albuminspiegel waren erniedrigt.

Nur bei einer Patientin war der Eisenspiegel ebenfalls erniedrigt. Bei einem Krankheitsbild des Collumcarcinoms waren alle untersuchten Parameter unter der unteren Normgrenze gelegen. Bei der vierten Patientin mit einer malignen Erkrankung lag der Eisenspiegel noch im Normbereich.

b) Krankheitsbilder ohne mögliche Blutbildbelastung

1. Eisenmangelanämie
Zwei Patientinnen mit dieser klinischen Diagnose kamen zur Auswertung. Bei einer Patientin war die Anämie im peripheren Blutbild ausgeprägt mit Erniedrigung aller Serumparameter. In dem zweiten beobachteten Fall lag der Albuminspiegel noch im Normbereich. Nach Substitutionstherapie normalisierten sich die pathologischen veränderten Serumparameter.

2. Chronisches Lungenemphysem
Insgesamt sechzehn Patientinnen konnten beobachtet werden. Bei sechs Patientinnen stand die Diagnose chronisches Emphysem mit zum Teil schon ausgebildetem Cor pulmonale im Vordergrund der klinischen Behandlung.

2 a) Chronisches Emphysem als Nebenbefund
In drei Fällen konnte eine Erniedrigung des Serumeisen-, Bilirubin- und Albuminspiegels festgestellt werden. Eine Anämie konnte nur in einem Fall beobachtet werden. Bei sieben weiteren Patientinnen wurde lediglich eine Erniedrigung des Serumbilirubinspiegels beobachtet. Das perphere Blutbild war ausgeglichen.

2 b) Chronisches Emphysem als Hauptbefund
Bei zwei Patientinnen hatte sich schon ein chronisches Cor pulmonale eingestellt. Blutchemisch bestand eine Erniedrigung des Serumbilirubinspiegels und der Albuminfraktion. Der Eisenspiegel war nur in einem Fall erniedrigt.

Das periphere Blutbild war unauffällig. Drei weitere Patientinnen zeigten im peripheren Blutausstrich eine Anämie mit zum Teil unauffälligen Serumeisenspiegeln. Der Serumbilirubinspiegel und die Albuminfraktion war in allen drei Fällen erniedrigt. Bei einer weiteren Patientin mit einem chronischen Lungenemphysem wurde lediglich eine isolierte Erniedrigung des Serumbilirubinspiegels beobachtet.

3. Andere verschiedene Erkrankungen

- Cholezystolithiasis -

Bei dieser noch jungen Patientin konnte eine Erniedrigung des Serumeisen- und Bilirubinspiegels bei unauffälligem Blutbild beobachtet werden. Die Albuminfraktion lag an der unteren Normgrenze. Nach chirurgischer Intervention und kurzfristiger Substitutionstherapie normalisierten sich alle pathologischen Laborwerte.

- Seropositive Lues II -

Bei diesem als Zufallsbefund erhobenen Krankheitsbild war der Serumbilirubinspiegel und die Albuminfraktion erniedrigt, der Eisenspiegel war unauffällig. Im peripheren Blutbild hatte sich schon eine Anämie eingestellt.

- Cardio-vaskuläre Erkrankungen -

Hier wurden acht Patientinnen beobachtet mit verschiedenen Krankheitsbildern, die dem cardio-vaskulären Formenkreis zuzuordnen sind. Sieben Patientinnen zeigten ein unauffälliges peripheres Blutbild. Der Eisenspiegel lag nur in einem Fall unter der unteren Normgrenze, die Albuminfraktion in drei Fällen. Bei allen sieben Patientinnen wurde eine Hypobilirubinanämie beobachtet. Bei einer weiteren Patientin mit einem nicht transmuralen Myokardinfarkt wurde eine Anämie im Blutbild festgestellt mit erniedrigten Serumbilirubin- und Albuminspiegeln und einem unauffälligen Serumeisenspiegel.

Männer

Chronisch Kranke mit krankheitsbedingter Blutbildbelastung

		Hgb	Fe	Bili	Alb
Lymphknoten-tuberkulose	1	11,5	60	0,5	48,1
primäres Leber-carcinom	1	11,4	70	0,45	45,2
Bronchial-carcinom	1	12,3	105	0,46	55,4
Chron.pers. Hepatitis	1	9,7	57	0,27	49,3
alk.tox. Leber-zirrhose	1	8,4	37	0,40	50,6
Fettzirrhose	1	9,2	37	0,32	51,9
chron. Alkohol-abusus	3	13,7	80	0,50	49,7
		15,4	115	0,45	57,0
		14,5	110	0,50	67,3

Männer

Krankheitsbilder ohne mögliche Blutbildbelastung

		Hgb	Fe	Bili	Alb
Eisenmangel-anämie	1	9,7	70	0,45	51,3
chronisches Lungenemphysem	5	10,6	63	0,36	49,1
		13,7	62	0,38	49,6
		14,7	60	0,30	58,2
		13,7	200	0,42	40,1
		16,7	114	0,48	59,2
art. Verschluß-krankheit	1	15,8	62	0,49	52,4
Viruspneumonie	1	13,7	92	0,34	50,1
Glomerulo-nephritis	1	13,7	78	0,34	60,8
periphere Fazialisparese	1	13,9	118	0,30	53,1

Frauen

Chronisch Kranke mit krankheitsbedingter Blutbildbelastung

		Hgb	Fe	Bili	Alb
Leberzirrhose	1	12,1	50	0,35	43,6
prim.chron. Polyarthritis	1	9,9	47	0,32	38,4
Polyarthrose	2	11,7	140	0,5	54,2
		14,7	127	0,37	56,0
chron. Niereninsuffizienz	2	9,9	31	0,4	52,7
		10,6	37	0,4	49,4
chron. Pyelonephritis	1	11,9	52	0,45	48,2
chron. Harnwegsinfekt	1	13,6	70	0,36	52,2
Magencarcinom	2	9,3	35	0,30	49,0
		6,8	177	0,5	47,2
blutendes Harnblasencarcinom	1	4,4	113	0,5	59,0
Collumcarcinom	1	10,6	53	0,37	42,1

Frauen

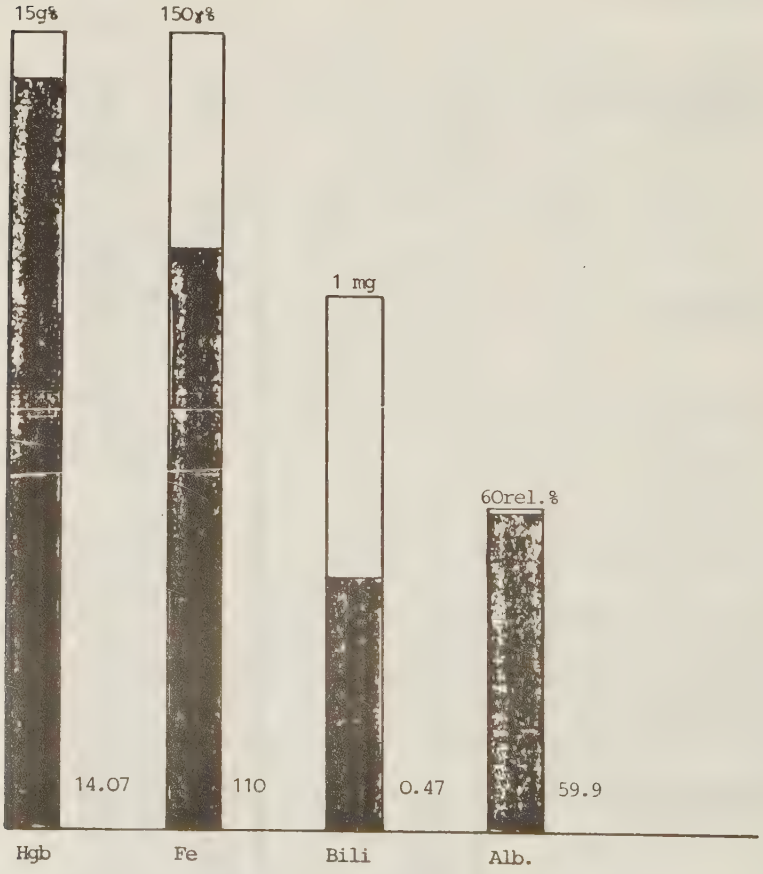
Krankheitsbilder ohne mögliche Blutbildbelastung

		Hgb	Fe	Bili	Alb
Eisenmangelanämie	2	10,1	58	0,35	67,2
		7,5	37	0,35	50,7
chronisches Lungenemphysem Nebenbefund	10	10,1	60	0,42	53,4
		14,3	120	0,40	46,7
		12,5	85	0,38	50,1
		14,7	97	0,48	56,7
		13,2	57	0,50	56,4
		12,8	36	0,35	51,2
		14,8	103	0,40	58,3
		14,1	120	0,44	58,4
		13,7	122	0,30	59,0
		15,8	96	0,35	57,2
Hauptbefund	6	14,3	43	0,31	52,4
		11,2	56	0,50	52,1
		11,7	82	0,50	51,5
		11,2	129	0,20	40,7
		13,9	138	0,35	51,4
		13,2	114	0,42	57,8
Cholezystolithiasis	1	14,5	54	0,40	55,3
Lues latens	1	11,9	112	0,47	52,1
cardio-vaskuläre Erkrankungen	8	14,3	54	0,46	52,9
		11,9	111	0,40	54,7
		13,0	114	0,32	51,7
		12,5	81	0,42	52,3
		13,0	127	0,30	62,8
		13,0	70	0,48	62,3
		12,8	95	0,36	57,6
		17,2	195	0,34	61,4

Abbildung 1

Männer

Eisenspiegel normal mit sicherer Organbeteiligung n=3

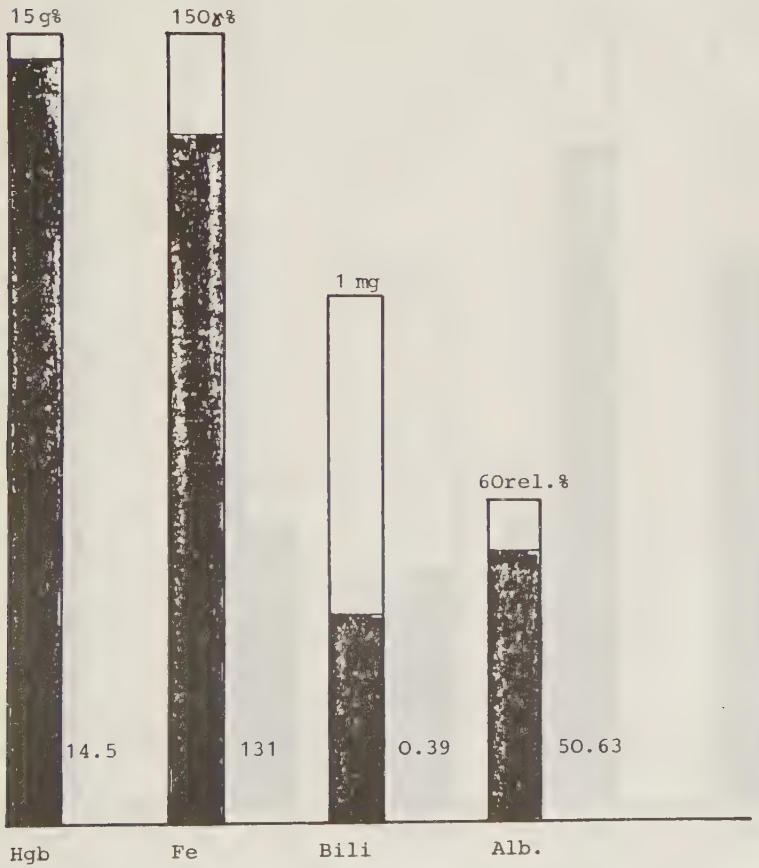


Bei nur einer geringfügigen Veränderung des Bilirubinspiegels zeigt sich keine Hämoglobinreaktion.

Abbildung 2

Männer

Eisenspiegel normal mit fraglicher Organbeteiligung n=4

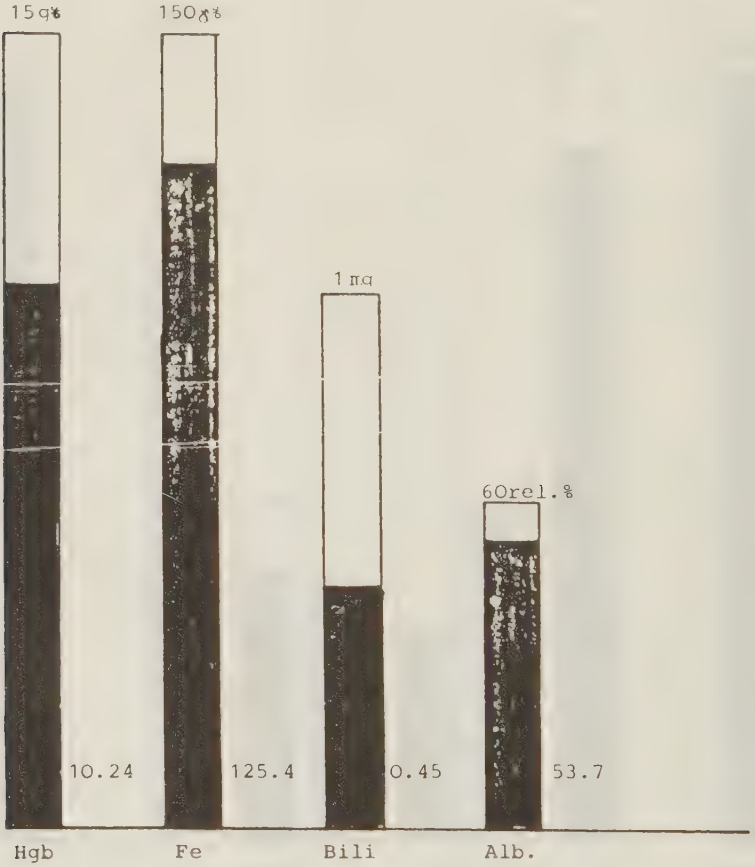


Der gesenkte Eisenspiegel zeigt nur eine minimale Veränderung des Bilirubinspiegels. Er korreliert stärker mit einer Erniedrigung des Albuminspiegels. Eine Hämoglobinreaktion zeigt sich nicht.

Abbildung 3

Frauen

Eisenspiegel normal mit sicherer Organbeteiligung n=5

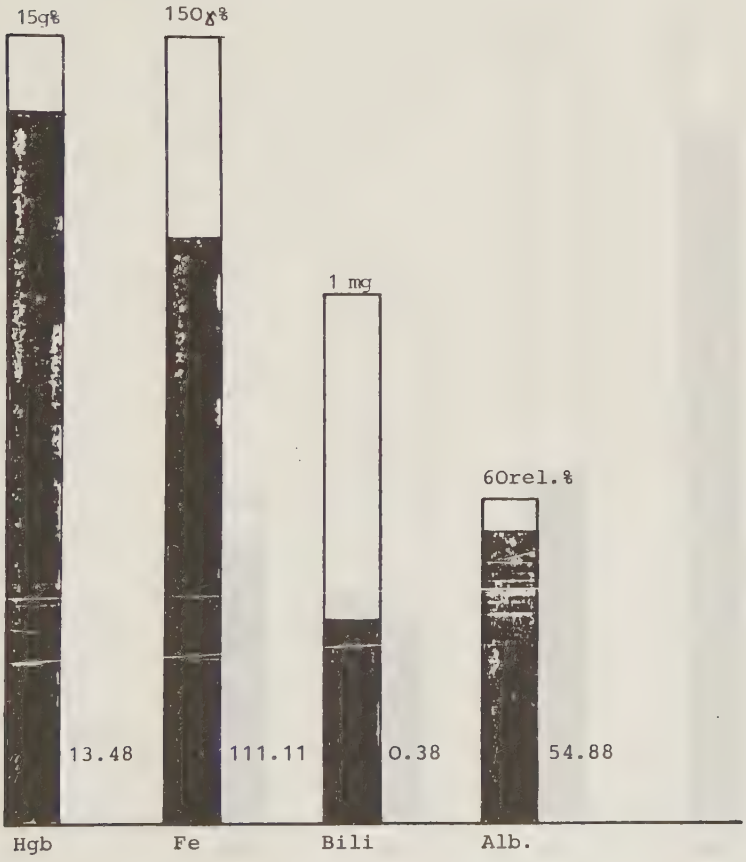


Man erkennt eine geringfügige Reaktion von Bilirubin und Albumin. Bei einer eher höher gefundenen Serumeisenkonzentration liegt eine Hämoglobinreaktion vor.

Abbildung 4

Frauen

Eisenspiegel normal mit fraglicher Organbeteiligung n=19

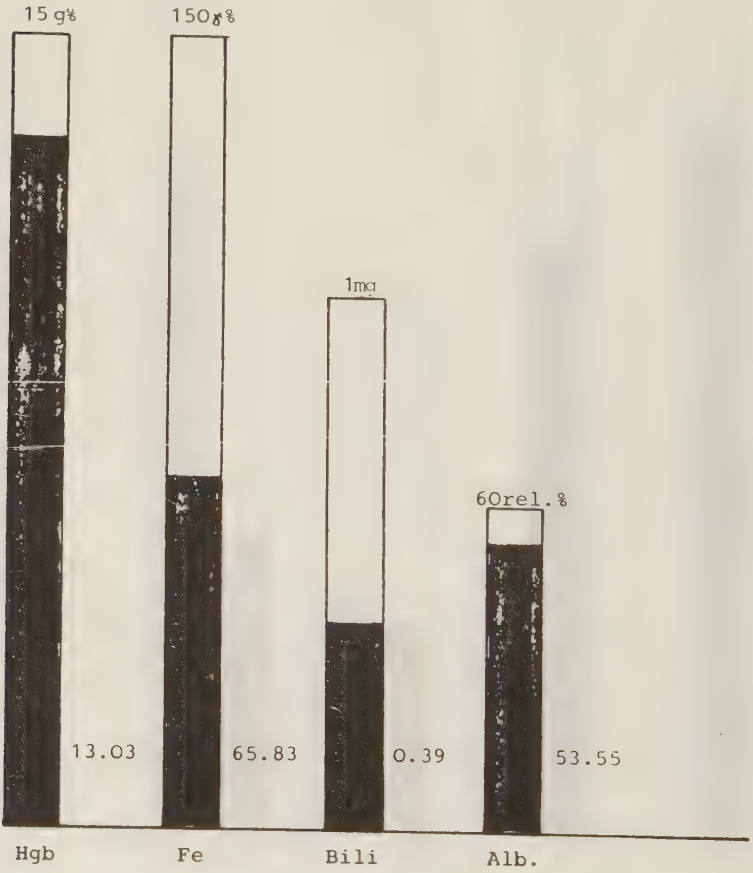


Bilirubin reagiert nur geringfügig. Eine Hämoglobinbeteiligung ist nicht erkennbar.

Abbildung 5

Männer

Eisenspiegel 50-80µg% mit fraglicher Organbeteiligung n=6

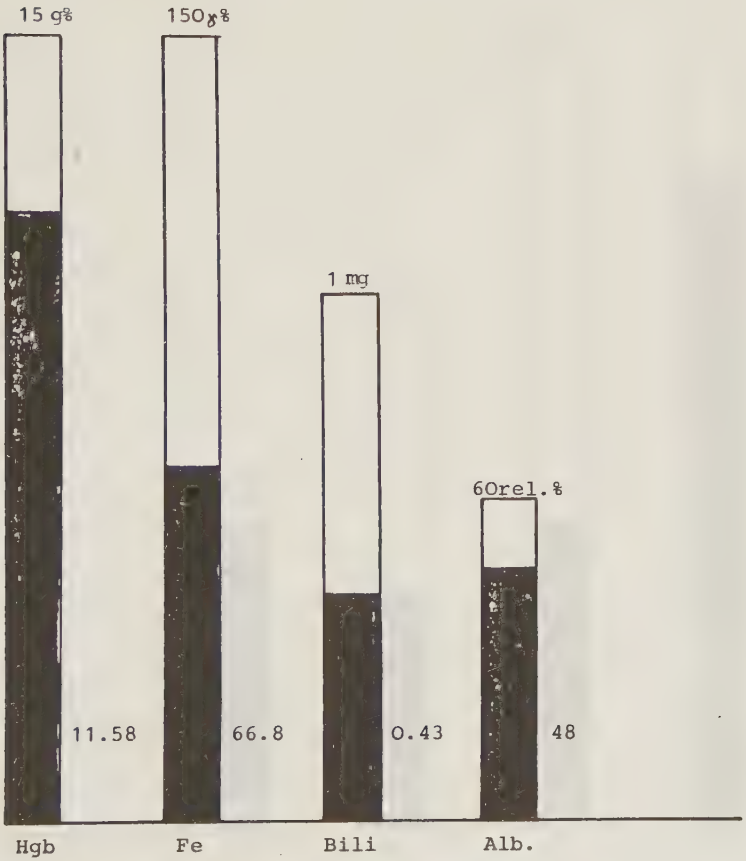


Bei erniedrigtem Serumeisenspiegel zeigt sich nur eine minimale Änderung des Bilirubin- und Albuminwertes. Eine Veränderung des Hämoglobins läßt sich nicht feststellen.

Abbildung 6

Männer

Eisenspiegel 50-80γ% mit sicherer Organbeteiligung n=4

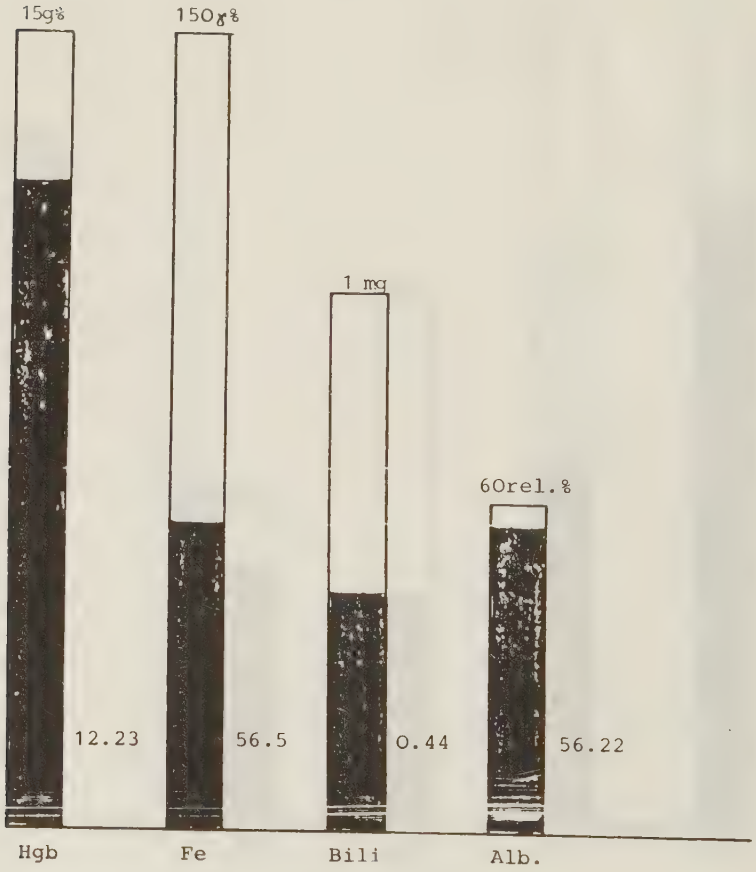


Die hier gefundene Erniedrigung des Serumeisenwertes korreliert stärker mit der Albuminerniedrigung als mit der Bilirubinänderung. Eine Änderung des Hämoglobinspiegels ist eingetreten.

Abbildung 7

Frauen

Eisenspiegel 50-60γ% mit fraglicher Organbeteiligung n=6

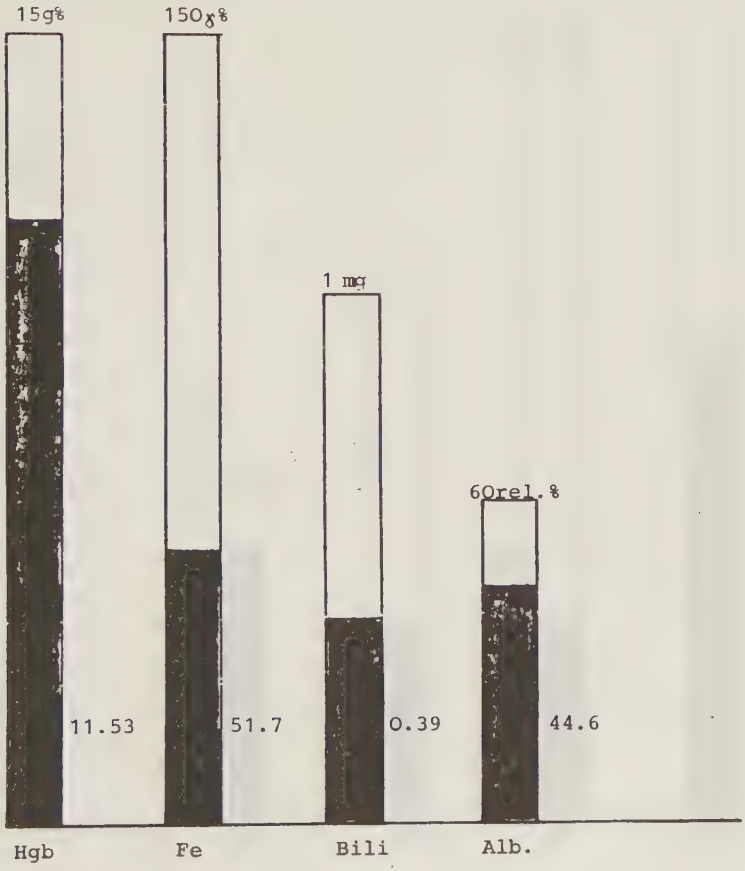


Die hier gefundene Erniedrigung des Serumeisenwertes zeigt keine signifikante Mitreaktion des Bilirubin-, Albumin- und Hämoglobinwertes.

Abbildung 8

Frauen

Eisenspiegel 50-60γ% mit sicherer Organbeteiligung n=3

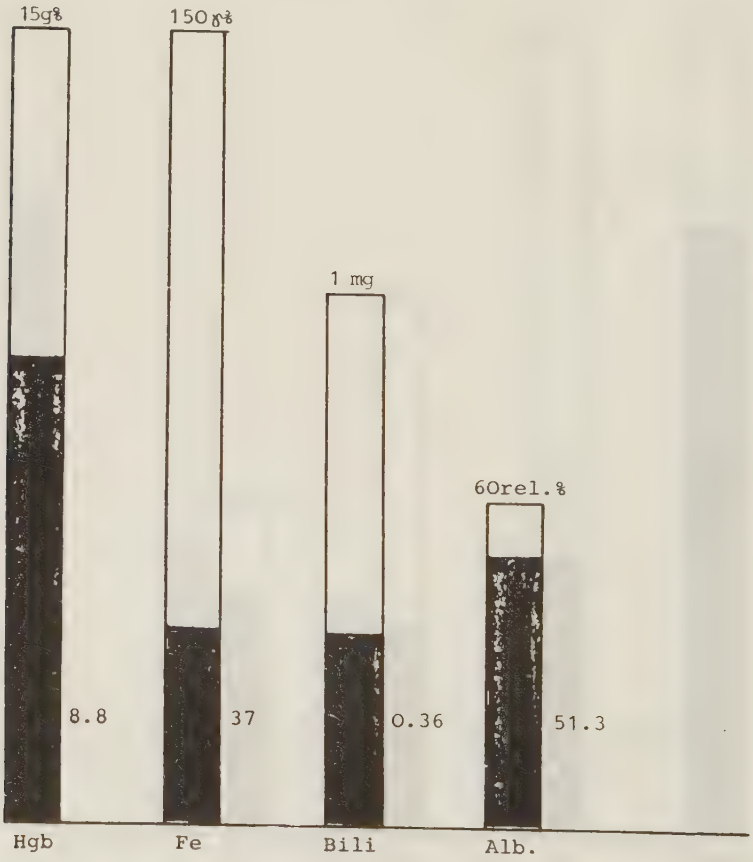


Die Erniedrigung des Serumeisenspiegels zeigt eine stärkere Erniedrigung des Albuminwertes im Vergleich zum Bilirubinspiegel. Die Veränderung des Hämoglobin ist festzustellen, sie ist jedoch verhältnismäßig gering.

Abbildung 9

Männer

Eisenspiegel unter 50 % mit sicherer Organbeteiligung n=2



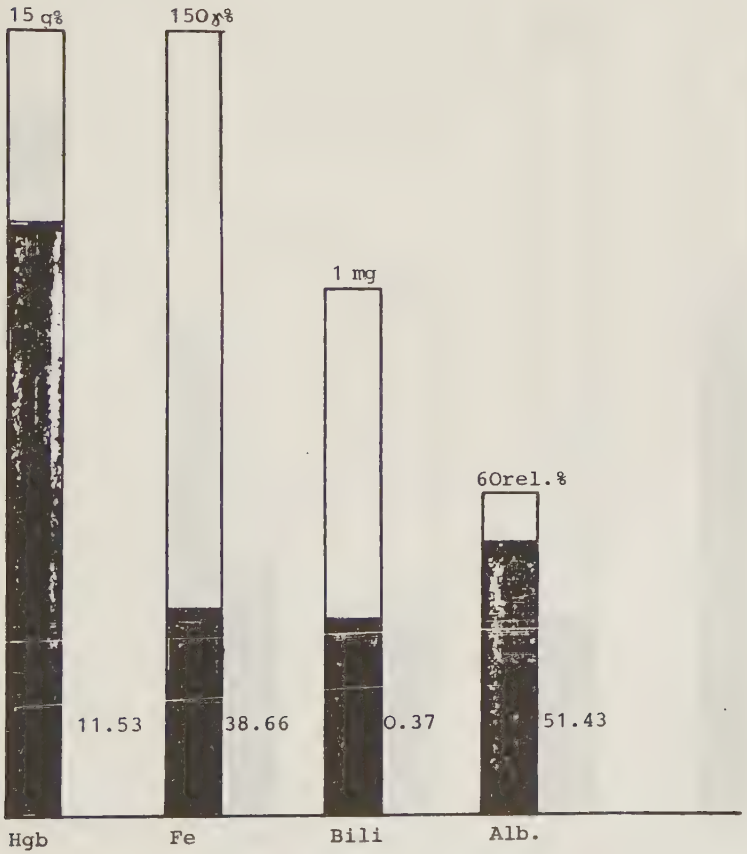
Bei stark erniedrigtem Serumeisenspiegel zeigt sich kaum eine Mitreaktion des Bilirubin- -nd Albuminwertes. Der Hämoglobinspiegel ist ebenfalls stark verändert.

Abbildung 10

Frauen

Eisenspiegel unter 50γ% mit fraglicher Organbeteiligung

n=3



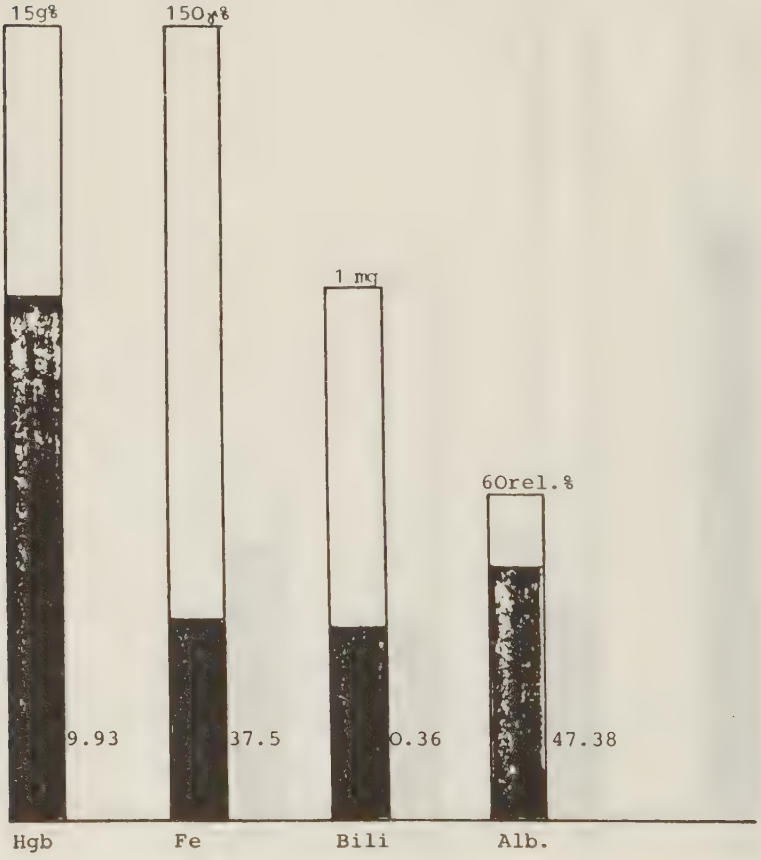
Die starke Erniedrigung des Serumeisenwertes zeigt nur Mitreaktion des Hämoglobinspiegels.

Abbildung 11

Frauen

Eisenspiegel unter 50γ% mit sicherer Organbeteiligung

n=4

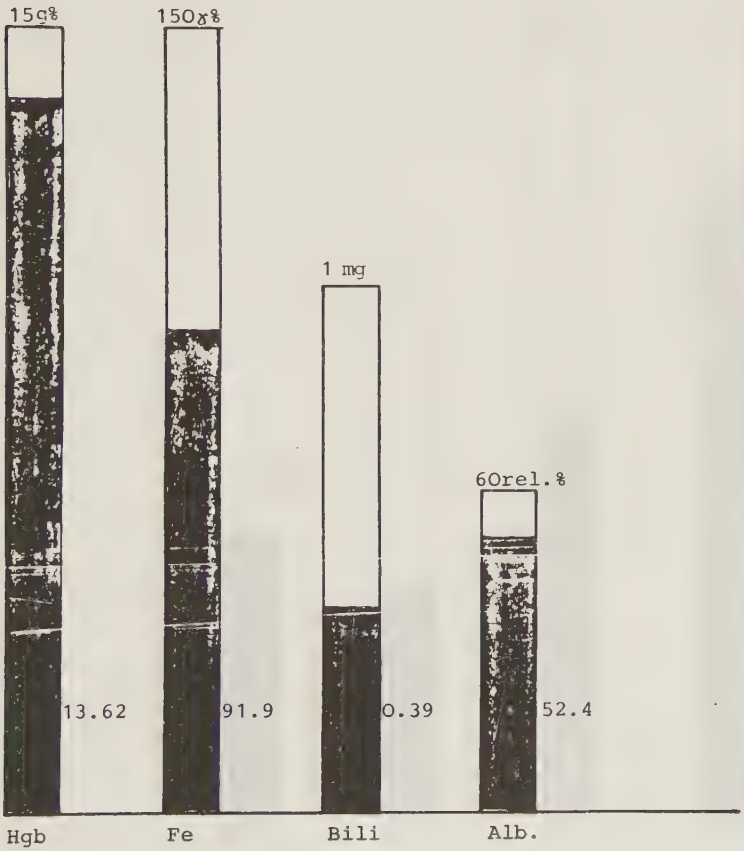


Die hier gefundene deutliche Erniedrigung des Serumeisenwertes zeigt eine relativ starke Mitreaktion des Hämoglobin- und Albuminwertes.

Abbildung 12

Männer gesamt

Eisenspiegel mit fraglicher Organbeteiligung

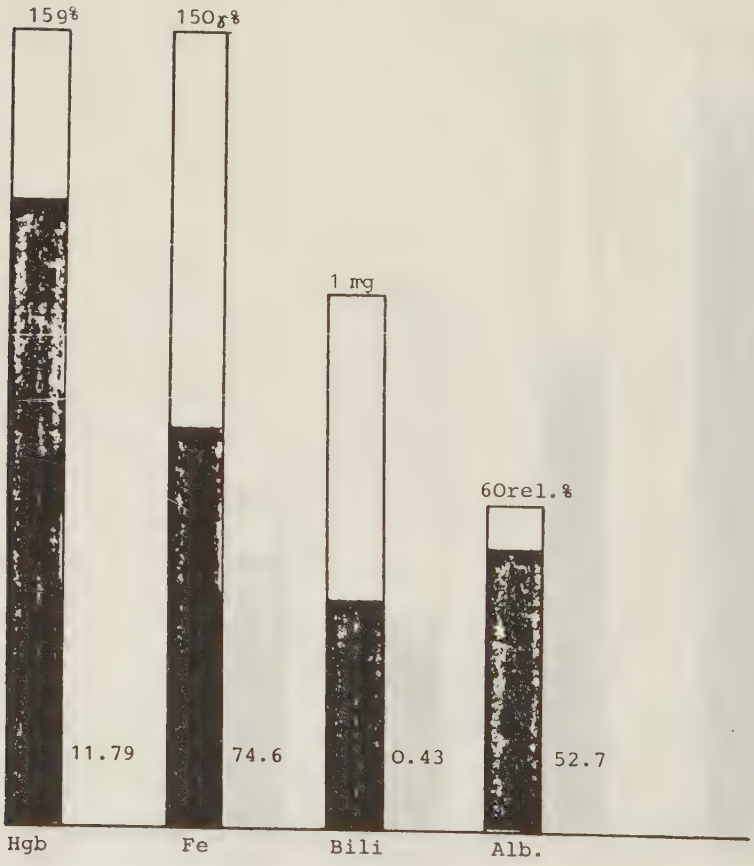


Mit der Erniedrigung des Serumeisenwertes zeigt sich keine Mitreaktion der übrigen Laborparameter.

Abbildung 13

Männer gesamt

Eisenspiegel mit sicherer Organbeteiligung

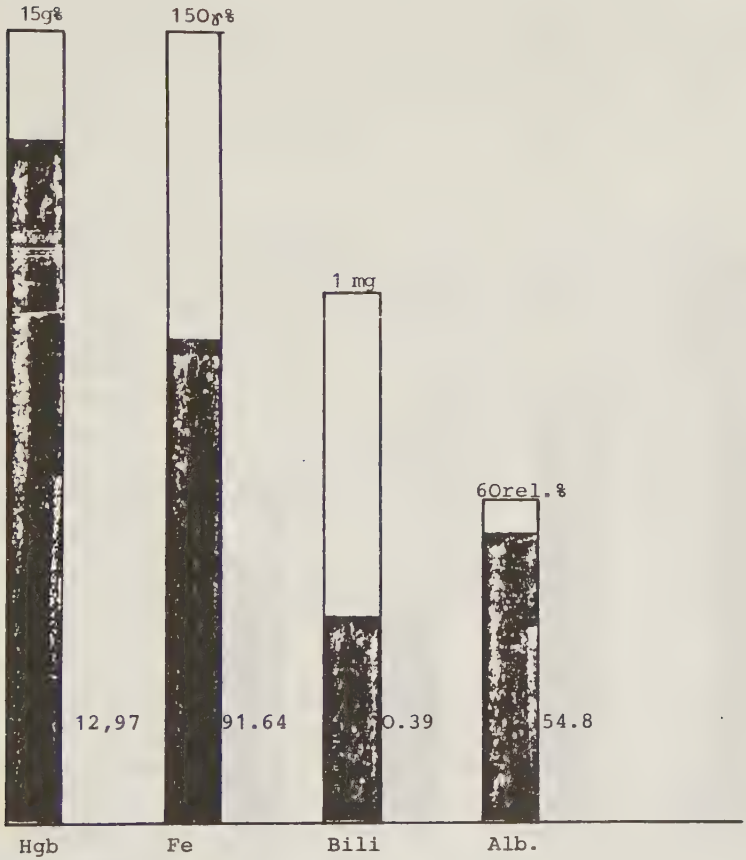


Die Erniedrigung des Serumeisenwertes korreliert stark mit der Abnahme des Hämoglobinspiegels. Bilirubin und Albumin zeigen kaum eine Reaktion.

Abbildung 14

Frauen gesamt

Eisenspiegel mit fraglicher Organbeteiligung

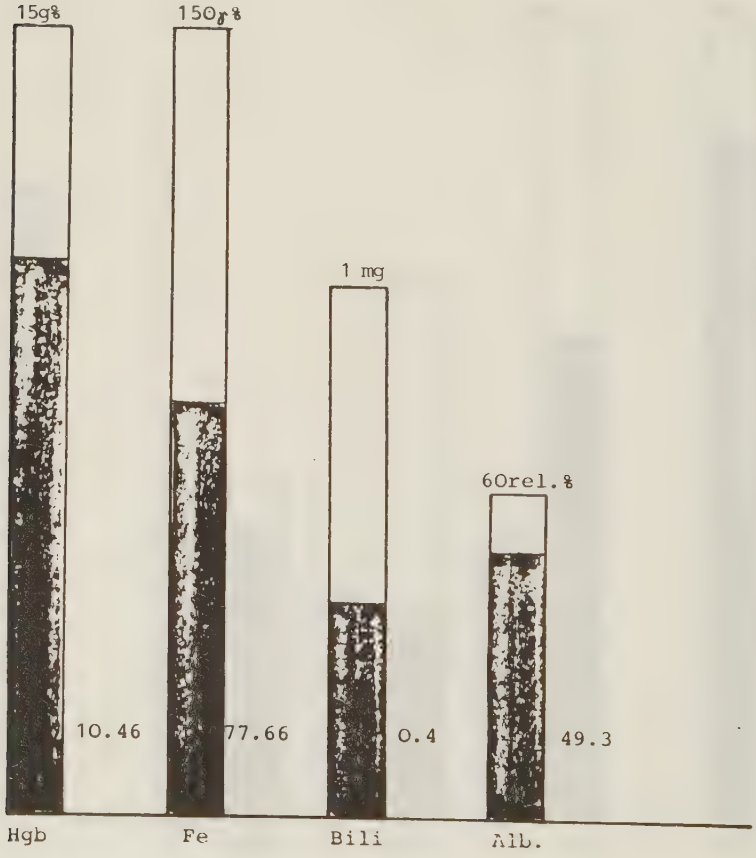


Zum erniedrigten Serumeisenwert läßt sich keine Mitreaktion der anderen Serumparameter feststellen.

Abbildung 15

Frauen gesamt

Eisenspiegel mit sicherer Organbeteiligung



Man erkennt keine eindeutige Bilirubinreaktion. Der Albuminspiegel ist erniedrigt. Bei leichter Senkung des Serumeisenspiegels zeigt sich eine deutliche Hämoglobinspiegelsenkung.

VI. Diskussion

A. Diskussion der Methode

Die Werte mußten katamnestisch vorhandenen Krankheitsgeschichten entnommen werden. Bezüglich der Vergleichbarkeit der Befunderhebung ist anzuführen, daß stets der gleiche Untersucher für die gestellten Diagnosen verantwortlich zeichnete, so daß ein individueller Fehler in den aufgestellten Gruppen als vergleichbar betrachtet werden kann.

Hinsichtlich der Verlässlichkeit erhobener Befunde ist anzuführen, daß Hämoglobin, Eisen, Bilirubin und Albuminbestimmung stets von der gleichen Hilfskraft erbracht wurde mit den gleichen Geräten und mit standardisierten Reagenzien der Firma Boehringer/Mannheim. Deshalb ist auch hier kein die Gruppenvergleichbarkeit bedeutender Fehler zu befürchten. Die Aufteilung des Krankheitsgutes in Patienten mit vorhersehbarer Belastung des Blutbildes und andere Kranke geschah aus dem Wissen, daß chronische Krankheitsprozesse so gut wie immer den Serumeisenspiegel belasten und deshalb am wahrscheinlichsten zu einer Mitreaktion von Hämoglobin- und Bilirubinspiegel führen könnten.

Wegen des verhältnismäßig kleinen Krankheitsgutes stützt sich die getroffene Endaussage jedoch nicht auf das Durchschnittsergebnis der relativ kleinen Untergruppen, sondern verwendet das Krankengut als Ganzes, aufgeteilt nach Patienten mit sehr niedrigem Serumeisengehalt (unter 50 γ%), Patienten mit Serumeisenwerten zwischen 50 γ% und der unteren Normgrenze für Männer bzw. Frauen und letztlich als Gruppe von Patienten mit normalen Serumeisenangaben.

Zu diesen drei Durchschnittswerten des Serumeisens werden die entsprechenden Bilirubin-, Albumin- und Hämoglobindurchschnittswerte in Beziehung gesetzt und darauf die abschließende Aussage aufgebaut.

B. Diskussion der Ergebnisse

1. Gruppe: Eisenspiegel normal mit fraglicher und sicherer Beziehung zum Krankheitsbild

a) (siehe Abbildung Nr. 1 und 2)
Bei Männern zeigt die Gegenüberstellung, daß bei fraglicher Beteiligung des Eisens der gesenkte Eisenspiegel eine minimale Veränderung des Bilirubins mitverursacht und etwas stärker mit der Albuminverminderung korreliert. Das Hämoglobin bleibt unbeteiligt. (In der vorliegenden Literatur bisher nicht veröffentlicht.)

b) (siehe Abbildung Nr. 3 und 4)
Bei Frauen zeigt die Gegenüberstellung, daß bei sicherer Beteiligung des Eisenspiegels am Krankheitsbild neben einer geringen Reaktion von Bilirubin und Albumin vor allem eine Hämoglobinbeteiligung vorhanden ist. Der Eisenspiegel selbst ist bei sicherer Beteiligung eher höher gefunden worden, trotzdem zeigt sich eine deutliche Hämoglobinreduktion. (In der vorliegenden Literatur bisher nicht veröffentlicht.)

2. Gruppe: Eisenspiegel vermindert mit fraglicher und sicherer Beziehung zum Krankheitsbild
Männer 50 - 80 γ%
Frauen 50 - 60 γ%

a) (siehe Abbildung Nr. 5 und 6)
Bei Männern mit sicherer Eisenbeteiligung am Krankheits-

bild ist gegenüber einer fraglichen Beteiligung kaum ein Unterschied im erniedrigten Serumeisenspiegel zu erkennen. Auch Bilirubin und Albumin zeigen vergleichbare Änderungen, wenn man die leichte Zunahme des Bilirubin und leichte Verminderung des Albumin bei sicherer Organbeteiligung so einschätzt. Das Hämoglobin ist jedoch stärker bei sicherer Organbeteiligung verändert als bei fraglicher. (In der vorliegenden Literatur bisher nicht veröffentlicht.)

b) (siehe Abbildung Nr. 7 und 8)
Bei Frauen ergibt eine sichere Organbeteiligung eine deutliche Änderung des Serumeisenspiegels, welcher einer Minderung des Bilirubin und einer starken Minderung des Albuminwertes entspricht. Das Hämoglobin verändert sich dagegen verhältnismäßig wenig. (In der vorliegenden Literatur bisher nicht veröffentlicht.)

3. Gruppe: Eisenspiegel unter 50 γ% mit fraglicher und sicherer Beziehung zum Krankheitsbild

a) (siehe Abbildung Nr. 9)
Bei Männern ist bei sicherer Organbeteiligung der Serumeisenspiegel sehr niedrig, der Bilirubin- und Albuminspiegel haben praktisch nicht mitreagiert, stark verändert dagegen findet sich der Hämoglobinspiegel. Eine Vergleichsgruppe mit fraglicher Organbeteiligung war nicht vorhanden. (In der vorliegenden Literatur bisher nicht veröffentlicht.)

b) (siehe Abbildung Nr. 10 und 11)
Bei Frauen mit sicherer Organbeteiligung reagierten Hämoglobin- und Albuminspiegel deutlich stärker bei vergleichbaren Eisen- und Bilirubineinstellungen zur Gruppe ohne sichere Eisenorganbeteiligung. (In der vorliegenden Literatur bisher nicht veröffentlicht.)

4. Gruppe

a) (siehe Abbildung Nr. 12 und 13)
Alle Männer mit sicherer Organbeteiligung zeigen gegenüber allen Männern mit fraglicher Prganbeteiligung kaum eine Reduktion von Albumin- und Bilirubinspiegel mit der Verminderung des Serumeisenspiegels, jedoch eine deutliche Abnahme des Hämoglobinspiegels. (In der vorliegenden Literatur bisher nicht veröffentlicht.)

b) (siehe Abbildung Nr. 14 und 15)
Alle Frauen mit sicherer Organbeteiligung zeigten neben fehlender Bilirubinreaktion eine deutliche Albuminverminderung und zur Erniedrigung des Serumeisenspiegels auch eine stärkere Hämoglobinspiegelsenkung. (In der vorliegenden Literatur bisher nicht veröffentlicht.)

Zusammenfassend ist erkennbar,

a) daß in Abhängigkeit vom Serumeisenspiegel der Bilirubinspiegel sich wenig, der Albuminspiegel sich stärker ändert. Diese Änderung ist geschlechtsspezifisch und krankheitsspezifisch stärker abhängig vom Hämoglobin als vom Eisenspiegelverhalten.

b) Auch läßt sich zeigen, daß als wesentlicher Befund die geschlechtseigene Senkung der Serumalbuminkonzentration bei Frauen mit niedrigen Serumeisenwerten hervorgehoben werden muß. Diese ist zusammen mit der Hämoglobinverminderung festzustellen.

In verschiedenen Arbeiten wurde über eine Abnahme der Serumeisenkonzentration bei infektiösen Erkrankungen (5, 7, 10, 21, 24, 32, 35, 36, 39, 54, 80, 81, 82, 86) sowie bei malignen Prozessen (32, 35, 45) berichtet.

Hierbei wurde auch eine Abnahme der Konzentration des Transferrin beobachtet (27, 37, 47, 49, 50, 51, 58, 64). Eine Korrelation zwischen einem erniedrigten Serumeisenwert und einem erniedrigten Serumbilirubinspiegel war in keiner der vorliegenden Literaturstellen angegeben.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine größere Abhängigkeit zwischen Serumeisenspiegel und Serumalbuminwert. Diese Erkenntnis hat heute allerdings noch keinen allzu großen diagnostischen Stellenwert.

Die größere Abhängigkeit des Serumeisenspiegels zum Serumalbuminwert könnte von der Bildung des Trägerproteins, dem Transferrin, abhängig sein. Der Ort der Synthese und des Stoffwechsels des Trägerproteins im Organismus ist noch unbekannt. Seine Plasmakonzentration bei verschiedenen Krankheiten ist studiert worden (51). Die Transferrinwerte korrelieren recht gut mit den Albuminwerten. Eine Ursache für die relativ prallelen Verschiebungen der Transferrin- und Albuminwerte bei den meisten Krankheiten ist noch nicht gefunden worden. Vielleicht könnte ein relativer Aminosäuremangel eine ursächliche Erklärung für diesen Zustand sein.

C. Bedeutung für die Praxis

Aus den erhaltenen Ergebnissen geht hervor, weniger die Beziehung zwischen Serumbilirubin- und Serumeisenspiegel diagnostisch zu bewerten, mehr dagegen den Serumeisenspiegel mit dem Serumalbumin in Beziehung zu setzen. Dies gilt insbesondere für Frauen mit erniedrigtem Serumeisen, bei welchen zwar der Rückschluß auf eine Eisenmangelanämie bzw. eine Hypochromie des roten Blutbildes üblich ist,

nicht jedoch die Überlegung, nach dem Serumalbuminspiegel zu fragen.

Therapeutisch unterstützt das Ergebnis die Empfehlung an entsprechende Patienten, bei Serumeisenmangel und vermindertem Hämoglobin eine eiweißreiche (Albumin) Ernährung zu beachten.

VII. Allgemeine Zusammenfassung

Zu der Fragestellung, ob eine lange andauernde Senkung des Serumeisenspiegels eine Rückwirkung auf die Bilirubinbildung und Bilirubinserumkonzentration hat, wurde das Patientengut eines Jahrganges eines Kreiskrankenhauses untersucht. Die Ergebnisse zeigten, daß weniger die Beziehung zwischen Serumbilirubin und Serumeisenspiegel diagnostisch zu bewerten ist, vielmehr dagegen der Serumeisenspiegel mit dem Serumalbumin in Beziehung zu stellen ist.

Die Grundlagen der Arbeit sind beschrieben, der Versuchsablauf kritisch dargestellt und das Ergebnis für eine praktische Nutzanwendung interpretiert.

VIII. Literaturverzeichnis

1. Arias, I.M.; Johnson, L.; Wolfson, S.:
Biliary excreation of injected conjugated and unconjugated bilirubin of normal and Gunn rats.
Amer.J.Physiol. 200, 1091 (1949)

2. Aschoff, L.: Das reticulo-endotheliale System.
Ergebnisse inn.Med. Kinderh. 26, 2 (1924)

3. Bissel, D.M.; Hammaker, L.; Schmid, R.:
Hemoglobin and erythrocyte catabolism in rat liver: The separate role of paranchymal and sinusoidal cells.
Blood 40, 812 (1972)

4. Braunsteiner, H.; Gisinger, E.; Pakesch, F.:
Ferritin, Transferrin und Serumeisen.
Klin. Wschr. 394 (1952)

5. Brochner-Mortensen, K.; Stein, K.S.:
Serumeisen bei akuten und chronischen Infektionen.
Nord.Med. 235 (1942) Dän.

6. Brodie, B.B.; Reid, W.D.:
Some pharmacological consequences of species variation in rates of metabolism.
Fed.Proc. 26, 1062 (1967)

7. Büchmann, P.; Heyl, E.:
Die Bewegungen des Serumeisens bei der Grippe.
Klin.Wschr. 990 (1939)

8. Burkhardt, R.: Morphologische Aspekte des Eisenstoffwechsels.
Haematol. Bluttransfus. 21, 17-33 (1978)

9. Cartwright, G.E.; Hamilton, L.D.; Grubler, C.J.; Fellows, V.M.; Ashenbrucker, H.; Wintrobe, M.M.:
The anemia of infection. XIII. Studies on experimentally produced acute hypoferremia in dogs and the relationship of the adrenal cortex to hypoferremia.
J.Clin.Invest. 30, 161 (1951)

10. Cartwright, G.E.; Lauritzen, M.A.; Humphreys, S.R.; Jones, P.J.; Merril, J.M.; Wintrobe, M.M.:
The anemia associated with chronic enfection.
Science 103, 72 (1946)

11. Cartwright, G.E.; Wintrobe, M.M.:
Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XXXIX. The anemia of infection. Studies on the ironbinding capacity of serum.
J.Clin.Invest. 28, 86 (1949)

12. Cartwright, G.E.; Wintrobe, M.M.:
The anemia of infection. XVII. A Review.
Adv.Int.Med. 5, 165 (1952)

13. Cavill, I.; Worwood, M.; Jacobs, A.:
Internal regulation of iron absorption.
Nature 256, 328 (1975)

14. Diamond, I.; Schmid, R.:
Oxidative phosphorylation in experimental bilirubin encephalopathy.
Science 155, 1288 (1967)

15. Dietzfelbinger; Kaboth, W.; Theml, H.:
Eisenmangelanämie
Tägl.Prax. 21, 395-408 (1980)

16. Eggstein, M.: Biochemie und Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 84, 1-15 (1978)

17. Fischer, H.; Orth, H.:
Die Chemie des Pyrrols.
Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft mbH (1937)

18. Fischer, H.; Reindel, F.:
Über Hämatoidin.
Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 127, 299 (1923)

19. Fliedner, T.M.; Hoelzer, D.; Steinbach, K.H.; Raffler, H.:
Physiologische und pathologische Regulation der Erythropoese.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 84, 15-27 (1978)

20. Forth, W.: Die physiologischen Grundlagen der Pharmakotherapie mit Eisen.
Therapiewoche 28, 7329 (1978)

21. Ganzoni, A.M.; Puschmann, M.:
Eisenmangel bei Infektionen.
Haematol. Bluttransfus. 21, 95-104 (1978)

22. Godon, C.; Reginster, A.:
Le fer plasmatique dans l'hyperthermie experimentale.
Acta biol. belg. 2, 202 (1942)

23. Goldstein, G.W.; Hammaker, L.; Schmid, R.:
The catabolism of Heinz bodies: An experimental model demonstrating conversion to non-bilirubin catabolites.
Blood 31, 388 (1968)

24. Graf, F.; Jakob, J.:
Untersuchungen des Eisenstoffwechsels bei nephrogener Anämie.
Haematol. Bluttransfus. 21, 117-25 (1978)

25. Granick, S.: Structure and physiological functions of ferritin.
Physiol.Rev. 31, 489 (1951)

26. Granick, S.: Iron metabolism.
Bull. N.Y.Acad.Med. 30, 81 (1954)

27. Hagberg, B.: Studies on the plasma transport of iron.
Uppsala (1953)

28. Hahn, P.F.: Metabolien of iron.
Fed.Proc. 7, 493 (1948)

29. Hahn, P.F.: The use of radioactive isotopes in the study of iron and hemoglobin metabolism and the physiology of the erythrocyte.
adv.biol.med.Physics 1, 287 (1948)

30. Hahn, P.F.; Bale, W.F.; Ross, J.F.; Balfour, W.M.; Whipple, G.H.:
Radioactive iron absorption by gastrointestinal tract.
J.exp. Med. 78, 169 (1943)

31. Harper, H.A.; Löffler, G.; Petrides, P.E.; Weiss, L.:
Physiologische Chemie.
548-554 (1975)

32. Heilmeyer, L.; keiderling, W.; Stüwe, G.:
Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen.
Gustav Fischer, Jena (1941)

33. Heilmeyer, L.; Keiderling, W.; Wöhler, F.:
Existiert bei der Eisenresorption im Dünndarm ein Mucosablock?
Klin.Wschr. 35, 690 (1957)

34. Heilmeyer, L.; Keiderling, W.; Wöhler, F.:
Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Entgiftungsfunktion des Speichereisens.
Dtsch.Med.Wschr. 83, 1965-77 und 1989-90 (1958)

35. Heilmeyer, L.; Plötner, K.:
Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit.
Gustav Fischer, Jena (1937)

36. Hemmler, G.: Serumeisen und Eisentherapie.
Schweiz.Med.Wschr. 316 (1939)

37. Hemmler, G.: Eisenstoffwechsel.
Masson u. Cie Paris (1951)

38. v. Hevesy, G.: Die Krebsanämie.
Naturwiss.Rundschau 247-252 (1958)

39. Hirvonen, M.: Untersuchungen über den Serumeisengehalt bei einigen gewöhnlichen Infektionskrankheiten.
Acta med.scand. (Stockh.) 106, 495 (1941)

40. Hollingsworth, J.W.; Hollingsworth, D.R.:
Study of total red cell volume and erythrocyte survival using radioactive chromium in patients with advanced tuberculosis.
Ann.Int.Med. 42, 810 (1955)

41. Jansen, F.H.; Devriendt, A.:
Structure and biological origin of isomeric (III-, IX- and XIII a) bilirubins.
Arch.int.Physiol.Biochem. 80, 969 (1972)

42. Kaßler, G.: Vergleichende Untersuchungen der Bromsulphthalein-Ausscheidung, der Bicarbonat-Produktion, des Bilirubingehaltes und des pH-Wertes im Duodenalsaft gesunder und leberkranker Patienten.
Inaug.Diss. Würzburg (1970)

43. Katz, R.; Ducci, H.; Alessandri, H.:
Influence of cortisone on hyperbiliruninemia.
J.clin.Invest. 36, 1370 (1957)

44. Keiderling, W.; Lee, M.; Schmidt, H.A.E.:
Über die Dynamik des Eisenstoffwechsels und seine Beeinflussung durch entzündliche Reize.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 62, 356 (1956)

45. Keiderling, W.; Scharpf, H.:
Über die klinische Bedeutung der Serumkupfer- und Serumeisenbestimmung bei neoplastischen Krankheitszuständen.
Münch.Med.Wschr. 95, 437 (1953)

46. Keiderling, W.; Schmidt, H.A.E.; Lee, M.:
Untersuchungen über die Infektanämie mit Radioeisen und Radiochrom.
5.Europ.Hämatologenkongreß 1955

47. Keiderling, W.; Schmidt, H.A.E.; Lee, M.:
Untersuchungen über die Dynamik des Erythrozytenumsatzes mit Radioeisen (Fe^{59}) und Radiochrom (Cr^{51}) in Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Band 2, 24 (1956)
Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1956

48. Keiderling, W.; Wöhler, F.:
Zur Physiologie und Pathophysiologie des Speichereisens.
Arch.exp.Path.Pharmakol. 221, 418 (1954)

49. Laurell, C.B.: Studies of the transportation and metabolism of iron in the body.
Act.Phys.scand., Vol.XIV, Lund (1947)

50. Laurell, C.B.: What is the function of transferrin in plasma?
Blood 6, 183 (1951)

51. Laurell, C.B.: Plasma iron and the transport of iron in the organism.
Pharmacol.Rev. 4, 371 (1952)

52. Lemberg, R.: The chemical mechanism of bile pigment formation.
Rev.pure appl. Chem. 6, 1 (1956)

53. Lemberg, R.; Legge, J.W.:
Hematin compounds and bile pigments.
New York: Interscience 1949

54. Locke, A.; Main, E.R.; Rosbash, D.O.:
The copper and nonhemoglobinous iron contents of the blood serum in disease.
J.Clin.Invest. 11, 527 (1932)

55. McDonagh, A.F.; Assisi, F.:
The ready isomerization of bilirubin IXa in aqueous solution.
Biochem.J. 129, 797 (1972)

56. Miescher, P.; Gsell, O.; Fust, B.:
Zur Pathogenese der Anämie bei Tuberkulose.
Schweiz.med.Wschr. 85, 917 (1955)

57. Moore, C.V.; Brown, E.B.:
Der Eisenstoffwechsel.
Acta clinica (Sandoz) 7 (1967)

58. Morse, B.; Giuliani, D.; Frederickson, T.; Lobue, J.:
Erythrokinetics and Ferrokinetics of a viral-induced murine Erythroblastosis.
Blood 51 (4), 623-32 (1978)

59. Nakajima, H.: Studies on heme a-menthyl oxygenase II. The isolation and characterization of the final reaction product, a possible precursor of biliverdin.
J.biol.Chem. 238, 3797 (1963)

60. Nakajima, H.; Takemura, T.; Nakajima, O.; Yamaoka, K.:
Studies on heme a-methenyl oxygenase I.
The enzymatic conversion of pyridine-hemichromogen and hemoglobin-haptoglobin into a possible precursor of biliverdin.
J.biol.Chem. 238, 3784 (1963)

61. Odell, G.B.: The dissociation of bilirubin from albumin and its clinical implications.
J.Pediat. 55, 268 (1959)

62. Petryka, Z.; Nicholson, D.C.; Gray, C.H.:
Isomerie bile pigments as products of the in vitro fission of haemin.
Nature (Lond.) 194, 1047 (1962)

63. Pimstone, N.R.; Engel, P.; Tenhunen, R.; Seitz, P.T.; Marver, H.S.; Schmid, R.:
Inducible heme oxygenase in the Kidney:
A model for the homeostatic control of hemoglobin catabolism.
J.clin.Invest. 50, 2042 (1971)

64. Rath, C.R.; Finch, C.A.:
Measurement of iron binding capacitiy of serum in man.
J.clin.Invest. 28, 79 (1949)

65. Rich, A.R.: The formation of bile pigment.
Physiol.Rev. 5, 182 (1925)

66. Robinson, S.H.: The origins of bilirubin.
New Engl.J.Med. 279, 143 (1968)

67. Schäfer, K.H.: Untersuchungen über den exogenen Eisenstoffwechsel bei fieberhaften Infekten im Kindesalter.
Klin.Wschr. 979 (1940)

68. Schäfer, K.H.: Über den Einfluß von Infektionen und ähnlichen Vorgängen auf den Eisenstoffwehcsel.I. Der Einfluß von Infektionen, Intoxikationen und von Sensibilisierung gegen artfremdes Serum auf den Gesamteisengehalt als Maß für den Eisenbedarf des Organismus.

Z.exper.Med. 110, 678 (1942)

69. Schäfer, K.H.: Einfluß allergischer Vorgänge auf das Serumeisen. Ein Beitrag zur Frage des intermediären Eisenstoffwechsels.

Monatsschr.Kinderh. 96, 18 (1948)

70. Schäfer, K.H.: Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus.

Erg.Inn.Med.u.Kinderh. 4, N.F., 706 (1953)

71. Schäfer, K.H.; Boenecke, J.:

Über den Regenerationstyp der Infektanämie im Kindesalter. Eine Betrachtung zur Genese der Infektanämie.

Z.Kinderh. 65, 550 (1948)

72. Schäfer, K.H.; Boenecke, J.:

Die neurovegetative Lenkung des Eisenstoffwechsels.

Lin.Wschr. 177 (1949)

73. Schmid, R.: Hyperbilirubinemia in: The metabolic basis of inherited disease (J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, D.S. Frederickson, editors)

3ed New York: McGraw Hill (1972)

74. Schmid, R.; Lester, R.:

Implication of conjugation of endogenous compounds-bilirubin. In: Glucoronic acid (G.J. Dutton, editor)

New York: Academic Press (1966)

75. Skouge, E.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Serumeisen.

Oslo (1939)

76. Tenhunen, R.; Marver, H.S.; Pimstone, N.R.; Trager, W.F.; Cooper, D.Y.; Schmid, R.:
Enzymatic degradation of heme: Oxygenative cleavage requiring cytochrome P-450.
Biochemistry 11, 1716 (1972)

77. Tenhunen, R.; Marver, H.S.; Schmid, R.:
The enzymatic conversion og hemoglobin to bilirubin.
Trans.Ass.Amer.Physicians 82, 363 (1969)

78. Tenhunen, R.; Marver, H.S.; Schmid, R.:
Microsomal heme oxygenase: Characterization of the enzyme.
J.biol.Chem. 244, 6388 (1969)

79. Tenhunen, R.; Marver, H.S.; Schmid, R.:
The enzymatic catabolism of hemoglobin: Stimulation of microsomal heme oxygenase by hemin.
J.Lab.Clin.Med. 75, 410 (1970)

80. Thoenes, F.: Physiologie und Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels im Wachstumsalter.
Dtsch.Z. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. 4, 209 (1941)

81. Thoenes, F.; Aschaffenburg, R.:
Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus: Eine literarische, klinische und experimentelle Studie.
Abhandl.Kinderheilk. 35, 1 (1934)

82. Vahlquist, B.C.: Das Serumeisen.
Acta paediatr. 28, 1 (1941)

83. Virchow, R.: Die pathologischen Pigmente.
Arch.Path.Anat.Physiol.Klin.Med. 1, 379 (1847)

84. Volland, W.: Untersuchungen über den intermediären Eisenstoffwechsel nach wiederholter Injektion artfremden Serums.
Klin.Wschr. 1242 (1940)

85. Wallbach, G.: Der mikroskopisch ersichtliche endogene Eisenstoffwechsel.
Klin.Wschr. 353 (1932)

86. Weinberg, E.D.: Infection and iron metabolism.
Am.J.Clin.Nutr. 30 (9), 1485-90 (1977)

87. Whipple, G.H.; Hooper, C.W.:
Bile pigment cutput influenced by hemoglobin injections, anemia and blood regeneration.
Amer.J.Physiol. 43, 258 (1917)

88. Wöhler, F.; Heilmeyer, L.; Emrich, D.; Kang, S.H.:
Zur Funktion des Ferritin bei der Eisenresorption.
Arch.exp.Path.Pharmakol. 230, 107 (1957)

89. Wohlfeil, T.: Verlauf der Diphtherieinfektion unter der Wirkung von Schwermetallen.
Zbl.f.Bakt. 139, 417 (1937)

Herrn Prof. Dr.med. K. Kochsiek danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Prof. Dr.med. L. Maiwald danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die wohlwollende Unterstützung und den fachlichen Rat bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr.med. G. Kaßler, Chefarzt des Kreiskrankenhauses Bad Königshofen, danke ich für seine stets gewährte Hilfsbereitschaft bei der Überlassung des Krankengutes.

Lebenslauf

Am 23.10.1949 wurde ich als Sohn des jetzt verstorbenen Regierungsdirektors a.D. Paul Hundertmark und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Siebert, in Köln geboren.

In Kassel besuchte ich die Volksschule von 1956 bis 1960. Dann wechselte ich zur Wilhelm-Schule, einem neusprachlichen Gymnasium für Jungen. Dort legte ich im Juni 1968 die Reifeprüfung ab. Von Oktober 1968 bis April 1970 leistete ich meinen Grundwehrdienst bei der Luftwaffe ab. Im Sommer 1970 studierte ich Rechtswissenschaften an der Universität Köln. Ab dem Wintersemester 1970/71 begann ich mit dem Medizinstudium an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt a. Main. Dort bestand ich nach dem Sommersemester 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Mit dem Wintersemester 1971/72 wechselte ich zur Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Nach dem Wintersemester 1973/74 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Im August 1977 beendete ich mein Medizinstudium mit der ärztlichen Prüfung. Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich in Bad Kissingen und Bad Königshofen ab. Nach Erteilung der Approbation im Dezember 1978 arbeitete ich als Assistent in der medizinischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Bad Königshofen. Ab dem 1. 1.1981 arbeitete ich als Assistent in der medizinischen Abteilung des Marienhospital Euskirchen. Seit dem 1. 1.1982 bin ich als Assistent in der radiologischen Abteilung des Marienhospital Euskirchen tätig.

Rheinbach, Mai 1982

Paul Hundertmark

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80